



**№ 4 (35)**  
вересень 2014 р.  
15 000 примірників\*  
Передплатний індекс 37639

# Здоров'я України®

XXI Сторіччя  
МЕДИЧНА ГАЗЕТА

## Кардіологія

## Ревматологія

## Кардіохірургія



Член-кореспондент НАМН  
України  
**Александр Пархоменко**

Оптимизация  
гипотензивной терапии  
осложненного  
гипертензивного криза

Читайте на сторінці **12**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олег Жарінов**

Частота серцевих  
скорочень і лікування  
серцевої недостатності

Читайте на сторінці **22**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Елена Крахмалова**

Приверженность  
к терапии статинами  
у пациентов  
с ХОЗЛ и ИБС

Читайте на сторінці **34**



Доктор медичних наук,  
професор  
**Олег Яременко**

IgG4-залежне  
захворювання – нова  
нозологічна одиниця  
в ревматології

Читайте на сторінці **56**



Доктор медицинских наук,  
профессор  
**Ірина Головач**

Гиперурикемия, подагра  
и артериальная гипертензия:  
простое совпадение  
или закономерное  
сочетание?

Читайте на сторінці **59**

**Takeda**

**Ранній  
та надійний**  
контроль АТ  
порівняно з  
валсартаном<sup>1</sup>

**24-годинний**  
контроль АТ<sup>2</sup>

**Більше  
пацієнтів досягають**  
цільового АТ<sup>3,4</sup>

**едарбі**  
азилсартан медоксоміл

**Усвідом  
необхідність**

1. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 2. White WB, Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension, et al. Hypertension 2011;57:413–420. 3. Sica D, et al., Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring, J Clin Hypertens 2011;13:467–472. 4. Bärner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril, J Hum Hypertens, 2013 Aug;27(8):479–86.

**Діюча речовина:** azilsartan medoxomil. **Лікарська форма:** таблетки. **Фармакотерапевтична група:** антагонисти ангіотензину II прямої дії. **Показання:** лікування есенціальної гіпертензії у дорослих. **Побічні реакції:** запаморочення, діарея, підвищення рівня креатинфосфокінази в крові. **Фармакологічні властивості:** Фармакодинаміка. Азилсартан медоксоміл перетворюється на активну молекулу азилсартану, яка виступає селективним агоністом ефектів ангіотензину II за рацунок блокади рецепторів АТ<sub>1</sub>. **Фармакокінетика:** біодоступність азилсартану медоксоміл 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі ( $C_{max}$ ) досягається через 1,5–3 години. Інша не впливає на біодоступність азилсартану. Період напіввиведення становить близько 11 годин. **Відпускається:** за рецептром. **Р.п. МОЗ України:** №UA/13312/01/01, №UA/13312/01/02, №UA/13312/01/03 від 12.11.13. **Виробник:** Тakeda ірландія LtD, Ірландія. **Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препаратора. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.** **ТОВ «Тakeda Україна»:** 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2929, [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua)



# ПИАСКЛЕДИН 300

комплекс неомыляемых фитостеролов и насыщенных жирных кислот

## Новый подход к лечению пациентов с хроническими заболеваниями суставов и позвоночника<sup>1,4</sup>



Р.П. МОЗ України № UA/13173/01/01 від 09.08.2013 р.

Рекомендован для  
лечения остеоартроза  
OARSI<sup>7</sup>, EULAR<sup>8</sup>

Легко принимать  
1 капсула в сутки  
в течение 3-6 месяцев<sup>1,5</sup>



- Уменьшает боль в суставах<sup>1</sup>
- Восстанавливает структуру хряща<sup>2</sup>
- Замедляет прогрессирование остеоартроза<sup>3</sup>
- Обладает отличной переносимостью<sup>6</sup>

1. Maheu E, Mazieres B, Valat J-P, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment of osteoarthritis of the knee and hip. *Arthritis Rheum* 1998; 41:81 – 91. 2. Boumedine K, Felisaz N, Bogdanowicz P, Galera P, Guillou G, Pujol JP, et al. Avocado/soya unsaponifiables enhance the expression of transforming growth factor pi and P2 in cultured articular chondrocytes. *Arthritis Rheum* 1999; 42:148-56. 3. Lequesne M, Maheu E, Cadet C, et al. Structural effect of avocado/soybean unsaponifiables on joint space loss in osteoarthritis of hip. *Arthritis Care Research* 2002; 47:50 – 58. 4. Shostak N.A, Pravdyuk N.G., Degenerative spine: presentation of a disease, therapy approach (own data) // Modern rheumatology. 2008. Number 3. P 30-35. 5. Blotman F, Maheu E, Wulwic A, et al. Efficacy and safety of avocado/soybean unsaponifiables in the treatment osteoarthritis of the knee and hip. *Rev Rhum (Engl Ed)* 1997;64:825–34. 6. Christensen R, Bartles EM, Astrup A, et al. Symptomatic efficacy of avocado/soybean unsaponifiables (ASU) in Osteoarthritis (OA) patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage* 2008;16(2):339–408. 8. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report or a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT) in Ann Rheum Dis 2003;62:1145-1155. doi: 10.1136/ard.2003.011742 7. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: Changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. 2010 Apr;18(4):476-99. doi: 10.1016/j.joca.2010.01.013. Epub 2010 Feb 11.

### Краткая характеристика препарата

**Состав лекарственного средства.** Масло авокадо неомыляемые соединения -100 мг; масло сои неомыляемые соединения -200 мг. **Форма выпуска.** Капсулы. **Фармакотерапевтическая группа.** Другие нестероидные противовоспалительные и противоревматические средства. Код ATC M01AX26. **Показания для применения.** В ревматологии симптоматическое лечение остеоартрита коленных и тазобедренных суставов. **Противопоказания.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата. **Использование в период беременности или кормления.** Не рекомендуется. **Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.** Не имеет известного влияния на способность управлять автотранспортом или работать с другими механизмами. **Дети.** Препарат не стоит использовать детям до 18 лет. **Способ применения и дозы.** Применяют взрослым внутрь 1 капсулу 1 раз в сутки. Капсулу не разжевывать. Длительность курса лечения определяет врач. **Передозировка.** Не описано. **Побочные эффекты.** Со стороны пищеварительной системы очень редко – отрыжка с жироподобным вкусом, диарея, боль в эпигастрии. Со стороны печени и желчевыводящих путей очень редко – повышение трансаминаз, щелочной фосфатазы, билирубина. Со стороны иммунной системы очень редко – реакции гиперчувствительности. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Отсутствует информация относительно взаимодействия Пиаскледина 300 с другими лекарственными средствами. **Упаковка.** По 15 капсул у ПВХ/алюминиевом блистере; по 1 блистеру в коробке. Отпускается без рецепта. Для более детальной информации смотрите инструкцию для медицинского применения.

Информация о лекарственном средстве. Информация для специалистов здравоохранения для использования в профессиональной деятельности.

**EXPANSIENCE®**  
LABORATOIRES

044119, г. Киев, ул. Мельникова, 83-Д оф. 404.  
тел.:(044) 538-0126, факс: (044) 538-0127

**DileO**  
FARMА

# Ефективность олмесартана при разных типах гипертензии в условиях реальной клинической практики: исследование HONEST

**В зависимости от уровней офисного и амбулаторного артериального давления (АД) артериальная гипертензия (АГ) классифицируется как маскированная гипертензия (МГ), гипертензия белого халата (ГБХ), плохо контролируемая гипертензия (ПКГ, или стойкая гипертензия) и хорошо контролируемая гипертензия (ХКГ). Из этих типов АГ меньше всего внимания уделяется лечению МГ. В то же время распространенность МГ довольно высока и варьирует от 10 до 48% в разных популяциях. Кардиоваскулярный риск у больных с МГ в 2-3 раза выше, чем у пациентов с нормотензией, и такой же или более высокий по сравнению с пациентами с ПКГ. Эти цифры свидетельствуют о том, что стандартная антигипертензивная терапия, основанная только на офисном АД, не позволяет достичь адекватного контроля АГ.**

Противоположностью МГ является ГБХ, при которой офисное АД повышенено, а амбулаторное АД находится в пределах нормы. По данным ряда авторов, прогноз при ГБХ практически не отличается от такового при нормотензии. Тем не менее в крупном международном исследовании отмечена тенденция к повышению риска инсульта у пациентов с этим типом АГ. ГБХ может прогрессировать в стойкую АГ, особенно у больных с высоким кардиоваскулярным риском (при наличии сахарного диабета, метаболического синдрома и т.д.).

HONEST (Home Blood Pressure Measurement With Olmesartan Naive Patients to Establish Standard Target Blood Pressure) – проспективное наблюдательное исследование, в котором более 20 тыс. пациентов в условиях реальной клинической практики получают терапию, в основе которой лежит олмесартан, на протяжении 2 лет. Целью настоящего анализа было оценить эффекты данного препарата в первые 16 нед терапии в четырех группах больных: с МГ, ГБХ, ПКГ и ХКГ.

## Методы

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом и Министерством здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии. Все больные предоставили письменное информированное согласие на участие.

В исследование включали пациентов с эссенциальной АГ, не получавших ранее олмесартан и не имевших кардиоваскулярных событий в анамнезе. Олмесартан (как правило, 10 или 20 мг/сут) назначался по решению лечащего врача, который также выбирал целевые уровни офисного и амбулаторного АД. Предшествующая антигипертензивная терапия могла включать любые препараты, за исключением олмесартана. Помимо характеристик пациентов (анамнез болезни, осложнения и т.п.) в динамике наблюдения оценивались офисное и амбулаторное АД, частоту сердечных сокращений, лабораторные показатели, частоту кардиоваскулярных событий и побочных эффектов.

**Таблица. Показатели АД и частота сердечных сокращений исходно и после 16 нед терапии**

	Исходно	Через 16 нед	Δ	P <sub>1</sub> (парный t-тест)	Δ с поправкой*	P <sub>2</sub> стандартизированный показатель
<b>В амбулаторных (домашних) условиях, утреннее измерение</b>						
<b>Группа МГ</b>						
САД, мм рт. ст.	147,2±10,4	134,7±13,7	-12,5	<0,0001	-13,9	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	84,7±10,4	78,3±10,1	-6,3	<0,0001	-5,1	<0,0001
ЧСС, уд/мин	69,3±10,0	68,0±10,0	-1,5	<0,0001	-1,9	0,0782
<b>Группа ГБХ</b>						
САД, мм рт. ст.	127,5±5,9	128,6±12,8	1,0	0,0092	-1,6	0,4783
ДАД, мм рт. ст.	76,5±9,2	76,0±9,9	-0,5	0,0922	-1,5	0,3355
ЧСС, уд/мин	68,0±9,5	67,5±9,5	-0,4	0,1415	-2,0	0,2852
<b>Группа ПКГ</b>						
САД, мм рт. ст.	156,9±13,6	136,4±13,5	-20,3	<0,0001	-16,0	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	89,5±11,1	79,4±9,9	-10,0	<0,0001	-7,2	<0,0001
ЧСС, уд/мин	71,4±9,9	69,1±9,4	-2,3	<0,0001	-1,2	0,0550
<b>Группа ХКГ</b>						
САД, мм рт. ст.	125,0±7,4	127,0±11,9	2,0	<0,0001	3,1	0,0242
ДАД, мм рт. ст.	75,5±9,3	75,7±9,3	0,3	0,1394	1,2	0,2182
ЧСС, уд/мин	69,0±9,7	68,1±9,7	-1,0	0,0002	-0,6	0,6003
<b>В условиях клиники (офисное АД)</b>						
<b>Группа МГ</b>						
САД, мм рт. ст.	130,1±7,8	129,1±14,0	-1,0	0,0007	-0,8	0,5166
ДАД, мм рт. ст.	76,6±10,8	73,9±10,7	-2,6	<0,0001	-2,1	0,0265
ЧСС, уд/мин	72,4±10,9	71,6±10,4	-1,0	<0,0001	0,4	0,7140
<b>Группа ГБХ</b>						
САД, мм рт. ст.	152,6±11,9	137,3±16,4	-15,2	<0,0001	-14,3	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	85,0±11,5	77,8±11,2	-7,0	<0,0001	-7,6	<0,0001
ЧСС, уд/мин	75,0±12,5	74,2±11,9	-0,8	0,0366	2,8	0,2579
<b>Группа ПКГ</b>						
САД, мм рт. ст.	160,4±15,2	137,3±15,0	-23,1	<0,0001	-17,6	<0,0001
ДАД, мм рт. ст.	90,3±12,4	78,5±10,7	-11,8	<0,0001	-9,1	<0,0001
ЧСС, уд/мин	74,4±11,1	72,6±10,4	-1,9	<0,0001	-0,4	0,5351
<b>Группа ХКГ</b>						
САД, мм рт. ст.	125,1±9,6	126,9±13,9	1,8	<0,0001	2,7	0,0815
ДАД, мм рт. ст.	74,3±10,2	74,2±10,4	-0,2	0,5576	1,0	0,3433
ЧСС, уд/мин	72,6±11,3	72,4±10,8	-0,2	0,5135	-1,7	0,2547

Примечание: данные представлены в виде средних ± стандартное отклонение.  
\* С поправкой на пол, возраст, дислипидемию, сахарный диабет, хроническую болезнь почек, кардиоваскулярные заболевания в анамнезе, изменения в количестве и дозировке антигипертензивных препаратов (кроме олмесартана) на протяжении 16-недельного периода терапии.

P<sub>1</sub> – парный t-тест, P<sub>2</sub> – стандартизированный показатель, рассчитанный с поправкой на вышеуказанные факторы.

Амбулаторный мониторинг АД проводили с помощью валидированных осциллометрических устройств. В соответствии с рекомендациями Японского общества гипертензии пациенты измеряли АД дважды утром – в пределах 1 ч после пробуждения (после опорожнения мочевого пузыря, до приема антигипертензивных препаратов, перед завтраком и после 1-2 мин отдыха в положении сидя), и дважды вечером – после 1-2 мин отдыха в положении сидя.

Статус контроля АД определяли на основании рекомендаций по амбулаторному мониторингу АД Европейского общества гипертензии: МГ – офисное систолическое АД (ОСАД) <140 мм рт. ст. и утреннее амбулаторное систолическое АД (АСАД) ≥135 мм рт. ст.; ГБХ – ОСАД ≥140 мм рт. ст. и утреннее АСАД <135 мм рт. ст.; ПКГ – ОСАД 140 мм рт. ст. и утреннее АСАД ≥135 мм рт. ст.; ХКГ – ОСАД <140 мм рт. ст. и утреннее АСАД <135 мм рт. ст.

## Результаты

В статистический анализ включили данные 21 340 пациентов. Исходно количество больных с МГ, ГБХ, ПКГ и ХКГ составило 11,7; 5,5; 74,8 и 8,0% соответственно. До включения в исследование антигипертензивную терапию в этих группах получали 72,3; 72,9; 42,0 и 79,9% больных соответственно.

По сравнению с другими группами в группе ПКГ длительность АГ была меньше, как и частота предшествующих кардиоваскулярных событий (p<0,0001). Группа МГ отличалась более высоким средним возрастом пациентов (p<0,001), а в группе ХКГ было относительно больше участников, регулярно употребляющих алкоголь (p=0,0056). В группе ГБХ процент женщин был выше, чем в других группах (p<0,005).

На старте лечения средняя доза олмесартана (мг/сут) и количество принимаемых антигипертензивных препаратов, включая олмесартан, в группах МГ, ГБХ, ПКГ и ХКГ составили 18,4±7,7 и 1,7±0,8; 18,1±7,2 и 1,6±0,8; 18,2±6,8 и 1,4±0,7; 18,0±7,7 и 1,7±0,8 соответственно. После 16 нед терапии эти цифры составили 19,1±8,7 и 1,8±0,9; 18,1±8,4 и 1,6±0,8; 19,0±8,1 и 1,5±0,7; 17,5±8,5 и 1,7±0,9 соответственно.

Показатели АД и частота сердечных сокращений исходно и после 16 нед терапии представлены в таблице. Через 16 нед от начала лечения олмесартаном утреннее АСАД в группе МГ снизилось со 147,2±10,4 до 134,7±13,7 мм рт. ст. (p<0,0001), ОСАД в группе ГБХ – со 152,6±11,9 до 137,3±16,4 мм рт. ст. (p<0,0001). При этом терапия олмесартаном оказывала незначительный эффект на ОСАД в группе МГ и утреннее АСАД в группе ГБХ. Динамика диастолического АД (ДАД) в этих группах соответствовала таковой САД.

В группе ПКГ значения САД/ДАД при измерении утром в домашних условиях снизились со 156,9±13,6/89,5±11,1 до 136,4±13,5/79,4±9,9 мм рт. ст., при измерении в клинике – со 160,4±15,2/90,3±12,4 мм рт. ст. до 137,3±15,0/78,5±10,7 мм рт. ст. (p<0,0001 для всех значений). В группе ХКГ утреннее АСАД и офисное САД/ДАД хорошо контролировались.

После 16 нед терапии олмесартаном в группу ХКГ перешли 45,7; 44,9 и 34,4% пациентов, исходно классифицированных в группы МГ, ГБХ и ПКГ соответственно.

## Обсуждение

Основным результатом данного анализа исследования HONEST является то, что в условиях реальной клинической практики антигипертензивная терапия, в основе которой лежит олмесартан, эффективно нормализует высокие утренние показатели амбулаторного АД у пациентов с МГ и высокое офисное АД у больных с ГБХ и ПКГ, при этом не оказывая избыточного гипотензивного действия на нормальное ОСАД у пациентов с МГ и нормальные утренние значения АСАД у больных с ГБХ и ПКГ.

В настоящем исследовании около 8% исходно имели ХКГ. Причинами назначения олмесартана у таких пациентов были получение дополнительной клинической пользы (в частности, достижение более низких цифр АД), повышение безопасности лечения и снижение кардиоваскулярного риска. В целом, в группе ХКГ было относительно больше больных с более высоким кардиоваскулярным риском, у которых использовалась проактивная стратегия лечения АГ.

Назначение олмесартана позволило значительному количеству пациентов с МГ, ГБХ и ПКГ перейти в категорию ХКГ. Эти результаты подчеркивают значимость мониторинга ОСАД и утреннего АСАД для эффективной антигипертензивной терапии.

В целом, олмесартан показал себя как препарат с благоприятным антигипертензивным профилем, так как нормализовал повышенное АД и не снижал нормальное АД. Другими словами, чем выше АД, тем более выраженным будет антигипертензивный эффект олмесартана, и напротив, чем ниже АД, тем меньшим будет его гипотензивный эффект. С практической точки зрения это особенно важно учитывать в лечении пациентов с МГ и ГБХ.

В группе ПКГ терапия, основанная на олмесартане, в одинаковой степени снижала высокие показатели ОСАД и утреннего АСАД. Это свидетельствует о том, что олмесартан обеспечивает стабильный 24-часовой антигипертензивный эффект и может назначаться широкому спектру пациентов с АГ.

## Выводы

Результаты исследования HONEST предоставили новые доказательства эффективности терапии, основанной на олмесартане, у пациентов с МГ, ГБХ, ПКГ и ХКГ в условиях реальной клинической практики.

Kario K, Saito I, Kushiro T. et al. Effects of olmesartan-based treatment on masked, white-coat, poorly controlled, and well-controlled hypertension: HONEST study. J Clin Hypertens (Greenwich). 2014 Jun; 16 (6): 442-450.

Список литературы находится в редакции.

Статья печатается в сокращении.

Перевод с англ. Алексея Терещенко

# ТРИТАЦЕ® Раміприл



◆ Тритаце® – забезпечує контроль АТ протягом 24 годин\*

◆ Тритаце® – доведене зниження ризику розвитку серцево-судинних ускладнень<sup>1, 2, 3</sup>

◆ Тритаце® – широкий спектр затверджених показань\*



UA.RAM.13.02.03

## ТРИТАЦЕ® (раміприл)

Клінічні характеристики.

### Показання.

Лікування гіпертензії; зниження серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів з:

- вираженим серцево-судинним захворюванням, атеротромботичного генезу (наявність в анамнезі ішемічної хвороби серця або інсульту чи захворювання периферичних судин);
- діабетом, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику.

### Лікування захворювання нирок:

- початкова клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність мікроальбумінури;
- виражена клубочкова діабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнури, у пацієнтів, які мають щонайменше один фактор серцево-судинного ризику;
- виражена клубочкова недіабетична нефропатія, про яку свідчить наявність макропротеїнури  $\geq 3$  г на добу.

Лікування серцевої недостатності, яка супроводжується клінічними проявами.

Вторинна профілактика після перенесеного гострого інфаркту міокарда: зменшення смертності під час гострої стадії інфаркту міокарда у пацієнтів з клінічними ознаками серцевої недостатності за умови початку лікування більше ніж через 48 годин після виникнення гострого інфаркту міокарда.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини. Наявність в анамнезі ангіоневротичного набряку (спадкового, ідіоматичного чи раніше перенесеного на тлі застосування інгібіторів АПФ або антагоністів рецепторів ангіотензину 2). Застосування методом екстракорпоральної терапії. Значний стено з ниркових артерій, або стено з ниркової артерії при наявності єдині функціонуючої нирки. 2-й та 3-й триместри вагітності. Раміприл не слід застосовувати з гіпотензією або гемодинамічно нестабільними станами.

**Побічні реакції.** Профіль безпеки препаратора Тритаце містить дані про постійний кашель та реакції, спричинені артеріальною гіпертензією. До серйозних побічних реакцій належать: ангіоневротичний набряк, гіперкаліємія, порушення функції нирок, панкреатит, тяжкі реакції з боку шкіри та нейтропенія/агранулоцитоз.

## ТРИТАЦЕ ПЛЮС® (5 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротіазиду, 10 мг раміприлу/12,5 мг гідрохлоротіазиду)

Клінічні характеристики.

### Показання.

Лікування ессенціальної гіпертензії у хворих, яким рекомендована комбінована терапія (раміприл та гідрохлоротіазид).

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до цього препарату, будь-якого іншого інгібітору ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) або до будь-якої з допоміжних речовин препаратору.

У зв'язку з тим, що до складу препаратору входить інгібітор АПФ, Тритаце плюс протипоказаний:

- хворим з ангіоневротичним набряком в анамнезі;
- під час вагітності та годування грудю.

У зв'язку з тим, що до складу препаратору входить гідрохлортиазид, Тритаце плюс® протипоказаний: хворим з анурією або підвищеною чутливістю до тіазидів та інших похідних сульфонаміду.

**Побічні реакції.** Найбільш частіше при прийомі Тритаце® плюс спостерігались такі небажані реакції: головний біль (3,9%), запаморочення (2,2%), бронхіт (2,1%), тахікардія (0,2%).

\* Інструкція для медичного застосування препаратору Тритаце®. Наказ МОЗ України № 684 від 27.11.2008. Зміни внесені до наказу МОЗ України № 905 від 15.12.2011. Р.П. UA/9141/01/02, UA/9141/01/03.

Інструкція для медичного застосування препаратору Тритаце плюс®. Наказ МОЗ України № 799 від 03.11.2009. Зміни внесені до наказу МОЗ України № 905 від 15.12.2011. Р.П. UA/10164/01/01, UA/10165/01/01.

<sup>1</sup> Yusuf S et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. N. Engl J Med. 2000; 342 (3): 145–153.

<sup>2</sup> Hope/Hope too study Investigators. Long-term effects of ramipril on cardiovascular events and diabetes. Results of the HOPE study extension. Circulation 2005; 112: 1339–1346.

<sup>3</sup> The HOPE Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Lancet 2000; 355: 253–259.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників, призначена для розповсюдження на науково-практичних конференціях.  
Інформація подана скорочено. З повною інформацією про препарат можна ознайомитися в інструкції для медичного застосування препаратору.

## ЗМІСТ

### МІЖДИСЦІПЛІНАРНІ ПРОБЛЕМИ

Гіпергомоцістінемія – керований, але недооцінений фактор ризику цереброваскулярних і коронарних подій	31
Приверженность к терапии статинами у пациентов с ХОЗЛ и ИБС	34-35
Е.О. Крахмалова, Ю.Е. Харченко	
Профілактика серцево-судинних ускладнень цукрового діабету з позиції кардіолога	41
О.Й. Жарінов	
Лизиноприл при диабетической нефропатии	51
Н.П. Трубицьна, І.И. Клефортова	
Гепатотоксичність та шляхи її подолання при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів	54-55
А.С. Свінціцький	

### КАРДІОЛОГІЯ

Ефективность олмесартана при разных типах гипертензии в условиях реальной клинической практики: исследование HONEST.	3
Расширение показаний для применения статинов: выбор препарата	9
С.Р. Гиляревский	
Оптимизация гипотензивной терапии осложненного гипертензивного криза	12
А.Н. Пархоменко, О.И. Иркін, Я.М. Лутай и др.	
Тиазидные диуретики в лечении артериальной гипертензии: всегда на первой линии.	13
Анtagонист кальция фелодипин в лечении артериальной гипертензии	14
Ведение пациента с сердечной недостаточностью: как избежать ошибок?	15
В.И. Целуйко	
Конгресс Европейского общества кардиологов – 2014: многообещающие инновации в лечении сердечно-сосудистой патологии	16-17
Сердечно-сосудистой патологии	
Новый представитель группы сартанов азилсартан медоксомил (Эдарби): равный среди равных или особенный?	18-19
В.И. Целуйко	
Спорные вопросы антитромбоцитарной терапии: классические и новые антиагреганты в лечении ОКС	20-21
В.Л. Серебряный	
Частота серцевих скорочень і лікування серцевої недостатності	22-23
О.Й. Жарінов	
На стыке диагнозов и подходов:	
пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом	
Ю.Н. Сиренко	24-25
Патогенетические подходы к терапии: эволюция взглядов	
І.В. Давыдова	26
Тромболітична терапія при гострому інфаркті міокарда: економія часу = збереження міокарда	
С.М. Стадник	28-29
Аспирин и ривароксабан: классика и инновации в кардиологии	
Чарльз Хэннекен, Ангель Ланас, Ричард Хоббс и др.	32-33
Оцінка можливостей скринінгу дисліпідемії та доцільноті призначення статинів пацієнтам з ожирінням у практиці сімейного лікаря	
П.О. Колесник, А.В. Кедик, О.О. Куцин та ін.	36-38
Стабильная стенокардия напряжения: фокус на молсидомин	
А.Н. Беловол, И.И. Князькова	39
Монаколин K: долгий путь к практике превентивной и доклинической кардиологии	
М.Н. Кочуева, Г.И. Кочуев	42-43
Современное развитие представлений о функциональной организации ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии	
Т.В. Талаева, В.В. Братусь	44-45, 49
Комбінація валсартану з амлодіпіном – раціональний вибір у пацієнтів високого ризику	
Л.А. Міщенко	47
Практические вопросы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца	
О.С. Сычев, Я.Ю. Думпис, О.И. Жаринов и др.	52-53

### РЕВМАТОЛОГІЯ

Новые возможности в лечении остеоартроза: европейская доказательная база эффективности и безопасности препарата Пиаскледин 300	5-6
О.Б. Яременко, О.П. Борткевич	
IgG4-залежне захворювання – нова нозологічна одиниця в ревматології	56-58
О.Б. Яременко, Л.Б. Петелицька	
Гиперурикемия, подагра и артериальная гипертензия: простое совпадение или закономерное сочетание?	59-61
І.Ю. Головач	

## Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»

### Редакційна колегія

<b>К.М. Амосова</b> , д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 2, ректор НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
<b>О.Я. Бабак</b> , д.м.н., професор, Харківський національний медичний університет
<b>Г.М. Бутенко</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України і РАМН, директор ДУ «Інститут генетичної та регенеративної медицини НАН України»
<b>Б.М. Венціківський</b> , д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
<b>Ю.В. Вороненко</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
<b>С.І. Герасименко</b> , д.м.н., професор, заступник директора з науково-лікувальної роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України»
<b>Ф.С. Глумчєр</b> , д.м.н., професор, завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
<b>І.І. Горпинченко</b> , д.м.н., професор, директор Українського інституту сексології та андрології, головний секспатолог МОЗ України
<b>Ю.І. Губський</b> , д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри паліативної та хоспісної медицини НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
<b>Д.І. Заболотний</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, директор ДУ «Інститут отоларингології ім. О.С. Коломійченка НАН України»
<b>Д.Д. Іванов</b> , д.м.н., професор, завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
<b>В.М. Коваленко</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, директор ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України
<b>В.В. Корпачов</b> , д.м.н., професор, завідувач відділу клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАН України»
<b>В.Г. Майданник</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, завідувач кафедри педіатрії № 4 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
<b>Б.М. Маньковський</b> , д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України, головний ендокринолог МОЗ України
<b>Ю.М. Мостовой</b> , д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України
<b>В.І. Паньків</b> , д.м.н., професор, завідувач відділу профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України
<b>О.М. Пархоменко</b> , д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, науковий керівник відділу реанімації та інтенсивної терапії ДУ ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАН України
<b>Н.В. Пасечнікова</b> , д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАН України»
<b>В.В. Поворознюк</b> , д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології та патології опорно-рухового апарату ДУ «Інститут геронтології НАН України», директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
<b>Л.Г. Розенфельд</b> , д.м.н., професор, академік НАН України
<b>С.С. Страфун</b> , д.м.н., професор, головний ортопед-травматолог МОЗ України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАН України»
<b>І.М. Трахтенберг</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України, завідувач відділу токсикології ДУ «Інститут медицини праці НАН України»
<b>М.Д. Тронько</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, член-кореспондент НАН України, директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАН України»
<b>Ю.І. Фещенко</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, директор ДУ «Національний інститут фізіатрії та пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАН України»
<b>П.Д. Фомін</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, завідувач кафедри хірургії № 3 НМУ ім. О.О. Богомольця МОЗ України
<b>Н.В. Харченко</b> , д.м.н., професор, член-кореспондент НАН України, завідувач кафедри гастроентерології, діетології та ендоскопії НМАПО ім. П.Л. Шупика МОЗ України
<b>В.І. Цимбалюк</b> , д.м.н., професор, академік НАН України, заступник директора з наукової роботи ДУ «Інститут нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАН України»
<b>В.П. Черних</b> , д.ф.н., д.х.н., професор, член-кореспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету МОЗ України

### Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія»

Засновник – Іванченко Ігор Дмитрович

Видавництво ТОВ «Тематичний проект «Здоров'я України 21 сторіччя»

Свідоцтво КВ №14877-3848Р від 15.01.2009 р.

Передплатний індекс 37639

Редакція має право публікувати матеріали, не поділяючи точки зору авторів.

За достовірність фактів, цитат, імен, географічних назв та інших відомостей відповідають автори.

Відповідальність за зміст реклами наявніх матеріалів несе рекламодавець.

Передрук матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

Медична газета «Здоров'я України». Тематичний номер «Кардіологія, ревматологія, кардіохірургія» є спеціалізованим виданням для медичних установ та лікарів.

Адреса для листів:

вул. Механізаторів, 2, м. Київ, 03035.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... 521-86-98, 521-86-97

Відділ маркетингу ..... 521-86-91, 521-86-86

Відділ передплати та розповсюдження ..... 521-86-98

Газету віддруковано у ТОВ «Юнівест-Принт», м. Київ, вул. Дмитрівська, 44-6.

Підписано до друку 15.09.2014 р.

Замовлення № ..... . Наклад 15 000 прим.

# Клинический случай

А.Н. Пархоменко, член-корреспондент НАМН Украины, д.м.н., профессор, О.И. Иркин, д.м.н., Я.М. Лутай, к.м.н., С.П. Кушнир, к.м.н., отдел реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, г. Киев

## Оптимизация гипотензивной терапии осложненного гипертензивного криза

Гипертензивные кризы (ГК) занимают одно из первых мест в практике неотложной терапии.

Среди всех обращений за неотложной терапевтической помощью 27,4% приходится на ГК.

При этом при отсутствии лечения ГК смертность достигает 84% в течение первого года, в то время как выживаемость на протяжении пяти лет после ГК при условии адекватного лечения составляет около 74%. В руководствах большинства стран и кардиологических обществ представлена классификация ГК, разработанная Н.А. Ратнер (1958), согласно которой выделяют осложненный и неосложненный вариант течения криза.

Наиболее широкие и обоснованные рекомендации созданы именно для осложненных кризов. Это вызвано значительной угрозой для здоровья и жизни пациента при развитии осложненного ГК – криза с поражением органов-мишеней.

С учетом поражения органа-мишени при возникновении осложненного ГК разработана следующая классификация. Выделяют ГК с развитием острой энцефалопатии, острым нарушением мозгового кровообращения (как геморрагическим, так и ишемическим), острым коронарным синдромом, острой левожелудочковой недостаточностью, расслоением аневризмы аорты, острой почечной недостаточностью, острый аритмический синдром, эклампсией, отеком зрительного нерва с геморрагиями. Большинство рекомендаций и алгоритмов лечения посвящены именно осложненным кризам. Это обусловлено угрозой для здоровья и жизни пациента при развитии осложненного ГК, ведущего к поражению жизненно важных органов.

Лечение осложненного ГК в зависимости от поражения органов-мишеней отличается скоростью снижения артериального давления (АД) и уровнем оптимального снижения этого показателя, применением различных групп гипотензивных препаратов.

При ГК с ишемическим поражением головного мозга снижение АД начинают при значениях, превышающих 220/120 мм рт. ст., тогда как при ГК с расслоением аорты исходный уровень АД не учитывается, однако необходимо достигать снижения уровня систолического АД ≤110 мм рт. ст. Различия существуют также и в скорости снижения АД при различных видах осложненного ГК. Если средняя скорость снижения АД составляет 20-25% в течение 1-2 ч, то при ишемическом поражении головного мозга скорость снижения составляет 10-15% за 2-3 ч. При развитии ГК с отеком легких или расслоением аорты скорость снижения АД не ограничена до достижения клинического эффекта и является максимально высокой. При ГК с поражением различных жизненно важных органов используются различные группы препаратов для коррекции АД. Наиболее эффективными при поражении головного мозга являются антагонисты кальция, тогда как при развитии острого коронарного синдрома предпочтение отдается нитратам и бета-адреноблокаторам. Снижение АД при ГК, сопровождающееся расслоением аорты, осуществляется с помощью бета- и альфа-адреноблокаторов, при беременности, преэкклампсии и эклампсии – гидralазином и

урапидилом. Для лечения ГК при развитии острой левожелудочковой недостаточности чаще всего применяются нитропрепараты (нитроглицерин) и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (эналаприлат).

В последнее время получены данные о высокой эффективности использования при указанной патологии альфа-адреноблокатора урапидила. Специфика действия этого препарата заключается в отсутствии побочных эффектов, присущих классу альфа-адреноблокаторов, таких как тахикардия и аритмия, которые ограничивают применение данных лекарственных средств при ГК на фоне патологии сердца.

Частота использования урапидила при ГК с поражением различных органов неуклонно растет, кроме того, эффективно его применение при ГК с нарушением мозгового кровообращения, острым коронарным синдромом, при проведении гипотонии в момент оперативного вмешательства.

В данной работе представлен клинический случай использования урапидила у больного с ГК, осложненным отеком легких, при неэффективности стандартного лечения, включая введение высоких доз нитроглицерина.

Пациент Б. на протяжении 7 лет болеет ишемической болезнью сердца. В 2003 году перенес инфаркт миокарда задней стенки левого желудочка (ЛЖ) без реваскуляризации, после чего находится на амбулаторном лечении по месту жительства. В 2005 году перенес повторный инфаркт миокарда задней стенки. 01.06.2010 г. в связи с высоким функциональным классом стенокардии напряжения больному была проведена операция аортокоронарного шунтирования (2 шунта), пластика митрального и триkuspidального клапанов. С 2010 года у пациента прогрессирует артериальная гипертензия.

**Лечение до госпитализации:** аценокумарол 2 мг/сут, спиронолактон 25 мг/сут, торасемид 10 мг/сут, дигоксин 0,25 мг/сут, карведилол 12,5 мг/сут, изосорбид динитрат 20 мг/сут.

С 22.09.2010 г. у больного отмечается ухудшение состояния, связанное с декомпенсацией сердечной недостаточности на фоне прогрессирования артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

27.09.2010 г. в 11:58 пациент доставлен бригадой скорой помощи в отделение реанимации и интенсивной терапии ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины. Жалобы на выраженную одышку в покое, усиливающуюся при

малейшей физической активности, увеличение частоты дыхания, появление ортопноэ, слабость. При осмотре выявлена бледность кожных покровов, участие дополнительной мускулатуры в акте дыхания. Частота сердечных сокращений (ЧСС) 120 уд/мин, тоны сердечной деятельности аритмичны, приглушенны, акцент II тона на аортальном клапане, на легочной артерии, систолический шум на митральном клапане. АД 160/115 мм рт. ст. В легких – жесткое дыхание, влажные хрипы выше угла лопаток с обеих сторон (острая левожелудочковая недостаточность (Killip III), частота дыхания 28 в минуту, РО<sub>2</sub> при поступлении – 82%.

На ЭКГ при поступлении: синусовая тахикардия с частотой 120 уд/мин с частой суправентрикулярной экстрасистолией, признаками перегрузки левого предсердия и ЛЖ.

**Эхокардиография при поступлении (рис. 1-3).** Показатели полости ЛЖ (конечный диастолический объем – 245 мл, конечный систолический объем – 192 мл, конечный диастолический размер – 7,3 см, конечный систолический размер – 7,03 см). Функция ЛЖ (фракция выброса – 21%). Межжелудочковая перегородка – 1,09 см, задняя стенка ЛЖ – 0,78 см.

Размеры: аорта – 3,67 см, левое предсердие – 5,0 см, правое предсердие – 4,9 см, правый желудочек – 5,1 см.

Митральный клапан – обратный ток ++++; трикуспидальный клапан – обратный ток +++; пик градиент давления – 58 мм рт. ст.; клапан легочной артерии (время ускорения) – 60 мс. Сократительная способность totally снижена.

**Лабораторные анализы при поступлении.** Калий – 4,35 ммоль/л, натрий – 129 ммоль/л, креатинин – 109 мкмоль/л, умеренное снижение клиренса креатинина до 85 мл/мин, выраженное увеличение АЛТ – 247 Ед/л и АСТ – 231 Ед/л, КФК – 140 Ед/л, незначительное повышение маркера поражения миокарда МВ-КФК – 29 Ед/л, гипергликемия – 8,4 ммоль/л, лейкоцитоз до 11,7×10<sup>9</sup>/л. Нормальные показатели уровня гемоглобина – 114 г/л, эритроцитов – 4,38×10<sup>12</sup>/л, тромбоцитов – 218×10<sup>9</sup>/л, СОЭ – 10 ммоль/л.

В начале лечения было выполнено внутривенное введение нитроглицерина по указанной схеме при назначении стандартных схем использования диуретических препаратов и учитывая SpO<sub>2</sub> – 82% без кислорода, инсуфляция маской кислорода без повышения SpO<sub>2</sub> и даже с его снижением



А.Н. Пархоменко



О.И. Иркин



Я.М. Лутай



С.П. Кушнир

на фоне применения нитроглицерина до уровня 78% при частоте дыхания 28-32 в минуту. Наблюдалась тенденция к повышению АД, что обуславливало необходимость увеличения дозы вводимого нитроглицерина. Увеличение продолжалось с 20 до 200 мкг/мин, при этом ни уровень систолического, ни значение диастолического АД не изменились. Отсутствовали изменения показателя ЧСС и снабжения кислородом крови (SpO<sub>2</sub>). При неэффективности введения нитроглицерина было принято решение о начале инфузии урапидила. Начальная скорость введения 1 мг/мин.

Последующее увеличение скорости производилось в течение 5 мин в зависимости от эффекта препарата. После начала снижения АД скорость введения была уменьшена, и при достижении целевых значений АД снижение скорости введения переведено до поддерживающей дозировки. При анализе ЧСС установлено, что начальное применение нитроглицерина, не обеспечившее стабилизации гемодинамики, привело к увеличению ЧСС, что неблагоприятно сказалось на клинической картине. Только после начала введения урапидила наблюдалась стабилизация не только показателей АД, но и ЧСС.

При снижении АД и стабилизации работы сердца достигнута положительная клиническая картина, проявившаяся в уменьшении одышечного синдрома, количества влажных хрипов и частоты дыхания. Положительная клиническая картина подтверждалась результатами кислородного обеспечения. Уровень SpO<sub>2</sub> начал повышаться с показателя 78% при масочной инсуфляции кислорода и достиг уровня адекватного насыщения кислородом периферической крови – до 90% в фазе быстрого введения и 97% при стабилизированной гемодинамике.

Приведенный случай представляет интерес в аспекте применения урапидила при ГК, которые могут проявляться острой левожелудочковой недостаточностью. Использование урапидила может дополнять эффект других антигипертензивных средств, в том числе для лечения острой сердечной недостаточности, развившейся при ГК.



Рис. 1.



Рис. 2.

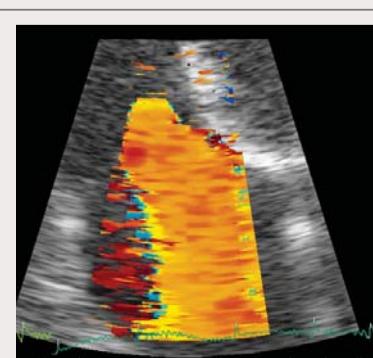


Рис. 3.

# Тиазидні диуретики в ліченні артеріальної гіпертензії: всеєда на першій лінії

**Тиазидні диуретики (ТД) займають важне місце в ліченні артеріальної гіпертензії (АГ) починаючи з 1958 р., коли вони вперше були внедрені в клінічну практику.**  
**ТД були рекомендовані в качестве препаратів першої лінії антигіпертензивної терапії уже в первих американських рекомендаціях по діагностичні та лечебні АГ, разроблених в 1977 р., і до сучасного дня сохранили свої позиції во всіх міжнародних та національних руководствах.**

В последніх рекомендаціях Об'єдненого національного комітета США по предупреждению, виявленню, оценке и лечению повышенного артеріального давления (Eighth Joint National Committee – JNC VIII) ТД находятся на первом месте среди четырех групп препаратов, предлагаемых для проведения антигипертензивной терапии в общей популяции у пациентов с АГ. ТД также сохраняют лидирующие позиции в рекомендациях Канадского общества гипертензии (2013) и включены в перечень препаратов первого выбора в новых рекомендациях Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013).

Широкое использование во всем мире препаратов этой группы на протяжении многих десятилетий обусловлено их высокой антигипертензивной эффективностью и низкой стоимостью. Кроме того, доказательная база ТД свидетельствует о том, что эти лекарственные средства обладают органопротекторными свойствами и способствуют улучшению исходов АГ (Veterans Administration Cooperative study, 1967; Australian National Blood Pressure, 1980; HDPB, 1979; MRC, 1985; SHEP, 1991). В перечисленных ранних клинических исследованиях ТД применяли в высоких дозах, что обуславливало негативное влияние этих препаратов на показатели липидного, углеводного, электролитного обмена, метаболизм мочевой кислоты (МК) и снижало их эффективность в предотвращении развития сердечно-сосудистых (СС) осложнений. Еще и сегодня результаты этих исследований неоправданно используются в качестве аргументов для обоснования заключения о наличии многочисленных ограничений в применения ТД в клинической практике. Однако результаты более поздних исследований с использованием ТД в низких дозах позволили по-другому взглянуть на представителей этой группы лекарственных средств. Назначение низких доз ТД позволяет свести к минимуму риск развития неблагоприятных побочных эффектов, а их сочетание с другими антигипертензивными препаратами (чаще всего – с ингибиторами АПФ) значительно повышает эффективность антигипертензивной терапии. Данный подход сегодня является стандартным для большинства клинических ситуаций, особенно в лечении пациентов высокого и очень высокого СС-риска. Существование такой возможности тем более важно, что сегодня практические врачи все чаще сталкиваются с ситуациями, когда обеспечение эффективного контроля артериального давления (АД) в максимально короткие сроки без применения диуретиков невозможно: например, у пожилых пациентов, у больных со стойкой или резистентной АГ, сахарным диабетом (СД).

В связи с изменением подходов к применению ТД и в целом к проведению антигипертензивной терапии многие вопросы, которые когда-либо возникали в отношении ТД, сегодня следует формулировать совершенно иначе.

## Какой вклад вносят ТД в снижение риска СС-осложнений у пациентов с АГ?

В более поздних исследованиях с применением низких доз ТД риск развития коронарных осложнений оказался ниже. При этом было доказано, что ТД по сравнению с другими препаратами не менее эффективны в снижении выраженности гипертрофии левого желудочка сердца. В частности, это было показано в исследовании TOMHS с хлорталидоном (1995) и в исследовании B.J. Materson et al. (1993), в котором гидрохлортиазид (ГХТЗ) не уступал в этом отношении ингибитору АПФ, бета-блокатору, антагонисту кальция и препарату центрального действия. При этом ГХТЗ назначали в сравнительно низких дозах, не ассоциирующихся с важными побочными эффектами. Авторы исследования отметили, что, если расценивать уменьшение массы левого желудочка как важную цель антигипертензивной терапии и как

фактор снижения риска СС-заболеваний, то эффективность и экономические преимущества ГХТЗ могут оказывать существенное влияние на здоровье населения.

В исследование MIDAS ГХТЗ в дозе 12,5–25 мг/сут, (1997) на протяжении 3-летнего наблюдения продемонстрировал сопоставимую с антагонистом кальция эффективность в замедлении прогрессирования атеросклероза сонных артерий и уменьшении частоты развития СС-осложнений (инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность, внезапная смерть) у пациентов с АГ. Частота других осложнений в группе ГХТЗ оказалась достоверно меньшей.

В известном исследовании ALLHAT именно ТД хлорталидон оказался наиболее благоприятным в прогностическом отношении препаратом по сравнению с ингибитором АПФ и антагонистом кальция. Результаты этого исследования позволили сделать заключение о том, что ТД превосходят другие антигипертензивные средства в отношении предупреждения одной или более форм СС-заболеваний и рекомендовать диуретики как препараты выбора для большинства больных АГ.

## Имеет ли тиазидоподобный диуретик индапамид преимущества перед ГХТЗ в отношении безопасности применения?

Тиазидоподобный диуретик индапамид в ранних исследованиях продемонстрировал более низкую частоту метаболических побочных эффектов по сравнению с ТД, в связи с чем возникло мнение о том, что он является более предпочтительным в лечении АГ. Однако в ранних исследованиях сравнивали низкие дозы индапамида (например – 2,5 мг/сут) с высокими дозами ТД, например, дозы для ГХТЗ составляли 50–100 мг/сут.

В настоящее время ГХТЗ применяется в дозах 12,5–25 мг/сут, что позволяет значительно повысить безопасность терапии. Это было показано в том числе в исследованиях, в которых проводились прямые сравнения ГХТЗ и индапамида.

## Влияние на липидный профиль и показатели углеводного обмена

В исследовании H. Krum et al. (2003) сравнивали метаболические эффекты ГХТЗ в низкой дозе (12,5 мг/сут) и индапамида, назначаемых пациентам с АГ и СД в дополнение к терапии ингибитором АПФ фозиноприлом. Период лечения составил 8 нед, в течение которых изучали влияние двух вариантов комбинированной терапии не только на уровень АД, но и на концентрацию в плазме крови калия, глюкозы, липидов, уровень гликозилированного гемоглобина ( $HbA_{1c}$ ), а также на уровень альбумина в моче. Несмотря на то что в ходе исследования не было обнаружено достоверных различий между группами терапии в отношении влияния на перечисленные показатели, в целом у пациентов, получавших индапамид, отмечена большая частота неблагоприятных эффектов по сравнению с группой ГХТЗ. Полученные данные позволили сделать вывод о том, что снижение АД в обеих группах было сопоставимым, а метаболический профиль в группе ГХТЗ 12,5 мг/сут, добавленного к терапии фозиноприлом, был схожим, если даже не лучшим по некоторым параметрам по сравнению с группой, получавшей фозиноприл в комбинации с индапамидом. Результаты этого исследования тем более важны, если учитывать существующее мнение о том, что именно при лечении пациентов с СД назначение ТД является наименее предпочтительным.

В 1999 г. J.D. Spence et al. провели двойное слепое рандомизированное исследование с участием пациентов с АГ без СС-осложнений в анамнезе, не принимавших ранее антигипертензивных средств или лечившихся формально одним препаратом.

Длительность лечения диуретиками – ГХТЗ в дозе 25 мг/сут и индапамидом в дозе 2,5 мг/сут – составила 6 мес. Согласно результатам исследования ГХТЗ и индапамид продемонстрировали сопоставимую эффективность в снижении АД. Отмечено, что ни один из исследуемых препаратов не ассоциировался с достоверными изменениями уровней общего холестерина (ХС), ХС липопroteинов высокой плотности (ХС ЛПВП) и соотношения ОХС/ХС ЛПВП. Более того, на фоне лечения индапамидом наблюдали достоверное увеличение уровня триглицеридов крови, тогда как у пациентов, принимавших ГХТЗ, этот показатель не изменился. Немаловажно также, что комплайанс на протяжении всего периода наблюдения в обеих группах составлял около 95%. Таким образом, пациенты, получавшие ГХТЗ, сохраняли высокую приверженность к терапии, что свидетельствует о хорошей переносимости препарата и отсутствии его негативного влияния на состояние и качество жизни больных.

## Влияние на електролітичний баланс

В ходе клинических исследований (William J. Elliott et al., 1991; J. David Spence, 1991) в числе других параметров оценивали влияние ГХТЗ в низких дозах и индапамида на минеральный обмен. Было показано, что оба препарата обуславливают сходное снижение уровня калия и хлоридов в сыворотке крови.

## Влияние на рівень МК

Гиперурикемія – єдиний відомий побічний ефект ТД. Однак в декількох дослідженнях, проведених в період з 1981 р. (Weidmann et al.) по 1999 р. (Comajda et al.) було показано, що застосування индапамида у пацієнтів з АГ без СД також викликає некоторе підвищення рівня МК. Крім того, Campion E.W. et al. (1987) і інші дослідники висунули гіпотезу, що ризик розвитку приступів подагрического артрита на фоні лікування ТД в більшій ступені залежить від рівня МК до початку лікування, нежели непосредственно від дії діуретичної терапії. В ході перевірки цієї гіпотези в двойному слепому рандомізованому плацебо-контролюваному дослідженні William J. Elliott et al. (1991) установили, що ГХТЗ в низких дозах і индапамид підвищують рівень МК в крові у пацієнтів з АГ і исходною гіперурикемією (МК в крові >8 мг/дл), виникшою на фоні приема будь-яких доз ТД в предидущие 6 мес. Автори дослідження зробили висновок, що правильний обрій пацієнтів для назначення ТД або тиазидоподобного діуретика з урахуванням уже існуючих в анамнезі приступів подагрического артрита або підвищення рівня МК, який легко определиться лабораторно, буде способовати зниженню ризику розвитку цих побічних ефектів.

## На основании имеющихся данных можно сделать следующие выводы:

- На сегодня есть достоверные сведения, позволяющие с уверенностью утверждать, что индапамид в реальной клинической практике не имеет преимуществ в отношении безопасности по сравнению с ГХТЗ, применяемым в низких дозах (12,5–25 мг/сут).
- Использование ГХТЗ в низких дозах в значительной степени увеличивает его метаболическую безопасность и расширяет круг пациентов, которым можно назначить необходимую диуретическую терапию.
- Назначение ГХТЗ в дозах 12,5–25 мг/сут в составе комбинированной антигипертензивной терапии дает возможность в короткие сроки оптимизировать уровень АД, что особенно актуально для пациентов с высоким СС-риском.
- Низкая стоимость ГХТЗ обуславливает его доступность всем слоям населения, что немаловажно в настоящее время для украинских пациентов.

Подготовила Наталья Очеретянная

# Анtagонист кальція фелодіпін в леченні артеріальної гіпертензії

**Дигідропіридинові антагонисти кальцію (ДАК) – одна із найбільш ізучених і широко використовуваних в кардіології груп препаратів. Появлення ДАК, обладаючих високою тропністю до гладкомишечних клеток сосудів і вираженим вазодилатуючим ефектом, но не оказуючи прямого впливу на міокард (відмінно від недигідропіридинових АК), в своє время укріпило позиції цього класу препаратів в кардіології. Вираженна антигіпертензивна ефективність ДАК, не уступаюча таковим інгибиторам АПФ, діуретикам і бета-блокаторам, висока безпека і практична відсутність абсолютної протипоказаності до застосування, хороша сочтамость з іншими препаратами обумовили їх широке використання як в моно-, так і в комбінованій терапії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) і многими супутніми захворюваннями. ДАК стали препаратами вибору у пацієнтів, которым противопоказано применение средств, урежающих частоту сердечных сокращений, а проблемы, связанные с коротким периодом действия ДАК первого поколения нифедіпіна, были решены путем внедрения в клиническую практику препаратов с длительным периодом полувыведения и более плавным антигіпертензивним ефектом.**

Благодаря появлению таких препаратов АК являются лидерами в снижении вариабельности артериального давления (АД), прогностическая значимость которой была показана в нескольких исследованиях. По данным метаанализа, АК наряду с диуретиками продемонстрировали наибольшую эффективность в снижении вариабельности систолического и диастолического АД (Webb J., Fischer U., 2010). Таким образом, использование АК полностью соответствует современной концепции лечения АГ, согласно которой предупреждение значительных колебаний АД является такой же важной целью, как и достижение целевых среднесуточных значений.

В настоящее время ДАК рассматриваются как препараты, не только эффективно снижающие АД, но и уменьшающие риск сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ. По данным метаанализа, включившего 28 клинических исследований с участием 179 122 больных, АК превосходили все другие известные антигіпертензивные препараты, в том числе ингибиторы АПФ, в отношении снижения риска инсульта (Verdecchia P. et al., 2005). Таким образом, ДАК являются эффективными антигіпертензивными препаратами, которые соответствуют всем современным требованиям: обеспечивают выраженное снижение АД, уменьшают его вариабельность, улучшают прогноз больных.

Отдельно следует остановиться на вопросах применения ДАК у пациентов с ішемічною болезнью серця (ІБС), которые в свое время вызвали активные дискуссии, что было связано с негативными результатами использования короткодействующего нифедіпіна – представителя первого поколения ДАК, продемонстрировавшего отрицательное влияние на общую смертность у пациентов с ІБС (Furberg C.D., Psaty B.M. et al., 1995). Данные клинических исследований с применением длительнодействующих ДАК показали безосновательность попыток экстраполяции этих результатов на всю группу ДАК. Было доказано, что длительнодействующие ДАК не только обеспечивают более плавный антигіпертензивный ефект без резких подъемов/спадов АД і синдрома отмены, но и являются ценными средствами для лечения ІБС як препараты, обладающие выраженным антиангінальним і антисклеротичним ефектами. В метаанализе, включившем 27 исследований (175 634 пациента) с использованием ДАК, показано достоверное снижение общей смертности на 4% (Costanzo P., Perrone-Filardi P., 2009). При этом риск возникновения сердечной недостаточности на фоне применения этих препаратов снижался на 28% по сравнению с плацебо, в том числе в подгруппе больных ІБС. В этом исследовании при использовании ДАК не увеличивался риск возникновения инфаркта миокарда і основных кардиоваскулярных событий, но снижался риск инсульта на 14%, в том числе при сравнении с ІАПФ – на 13%. Таким образом, длительнодействующие ДАК не увеличивают частоту коронарных событий у пациентов с ІБС і могут безопасно применяться для улучшения контроля АД.

ДАК заняли важную нишу в кардіології, поскольку могут назначаться в качестве антиангінальної терапії в случаях, когда противопоказан прием не только бета-блокаторов, но і АК, урежающих частоту сердечных сокращений, – верапамила і ділтиазема, а именно пациентам з выраженою синусовою брадикардією, синдромом слабости синусового узла, нарушениями атриовентрикулярної проводимості.

Дополняет перечень преимуществ АК их метаболическая нейтральность – отсутствие влияния на уровень глюкозы, мочевой кислоты, калия. Кроме того, АК не имеют таких побочных эффектов, как сухой кашель, часто

появляющийся при применении ингибиторов АПФ, и нарушения сексуальной функции, которые связывают с приемом бета-блокаторов и диуретиков. Как правило, выраженность таких явлений, как головная боль, головокружение, покраснение кожи и гипотензия, которые могут наблюдаться при использовании АК, значительно снижается к концу первого месяца терапии, і перечисленные ефектии крайне редко являются причиной отмены этих препаратов. Что касается периферических отеков, которые чаще всего возникают при применении АК у пациентов преклонного возраста или с патологией вен, то они не связаны с системной задержкой жидкости в организме и обусловлены преимущественной дилатацией артериол. Данная проблема устраняется при назначении АК в сниженной дозе в комбинации с ингибиторами АПФ і сартанами, вызывающими одновременную дилатацию артериол і вен. Поскольку комбинированная антигіпертензивна терапія сьогодні рекомендована для большинства пациентів з АГ, то ризик виникнення периферических отеков при использовании АК сводится к минимуму.

К современным АК групії дигідропіридинових производных относится фелодіпін – препарат, который был хорошо изучен в исследованиях и достаточно долго применяется в клинической практике.

При пероральному приеме фелодіпін быстро абсорбируется, максимум его концентрации наблюдается через 1 ч, а гипотензивный ефект развивается через 15–45 мин после приема внутрь и имеет дозозависимый характер. Высокая скорость метаболизма препарата в печени обуславливает отсутствие необходимости коррекции его дозы у пациентов с хронической почечной недостаточностью. Период полувыведения (T<sub>1/2</sub>) фелодіпіна в среднем составляет около 14 ч, таким образом, при одно-двукратном приеме препарата в течение суток обеспечивается поддержание постоянного уровня его концентрации в крови.

Доказательная база применения фелодіпіна у пациентов з АГ і супутніми захворюваннями – одна із найбільш обширних. Именно фелодіпін использовали в качестве основного препарата в класичному основополагающем исследовании в области АГ – НОТ (Hypertension Optimal Treatment). При необходимости к фелодіпіну добавляли інгибитор АПФ і бета-блокатор. В этом крупном исследовании с участием около 20 тыс. пациентов было доказано положительное влияние антигіпертензивной терапии на ризик розвития серъезных осложнений АГ: інфаркта миокарда, інсульта, сердечно-сосудистої смерті. Исследование НОТ продемонстрировало не только связь между степенью снижения АД і уменьшением сердечно-сосудистого риска, но і высокую ефективність і хорошу переносимость фелодіпіна у пациентов всіх вікових груп з різними супутніми захворюваннями (Jonsson B., Hansson L. et al., 2003).

В исследовании STOP-Hypertension 2 (Swedish Trial in Old Patients with Hypertension 2) фелодіпін наряду с другими антигіпертензивными препаратами – эналаприлом і ісраліпіном – продемонстрировал высокую ефективность в снижении АД і профілактике розвития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ.

В 2005 году были опубликованы данные крупного randomizedированного исследования FEVER, в котором фелодіпін в небольшой дозе добавляли к терапии диуретиком гідрохлортиазидом у пациентов з АГ. Как показали результаты исследования, данная тактика обеспечивала выраженное снижение риска инсульта, общей смертности, частоты развития большинства сердечно-сосудистых

осложнений по сравнению с плацебо. В исследовании V-HeFT III (Vasodilator-Heart Failure Trial III) добавление фелодіпіна к терапии інгибитором АПФ і діуретиком у больных с хронической сердечной недостаточностью способствовало улучшению переносимости физической нагрузки и повышению качества жизни пациентов. Не менее интересны результаты клинических исследований, в которых фелодіпін применяли в сочетании с другими антигіпертензивными препаратами. В исследовании The Nephros Study фелодіпін, используемый в комбинации с раміприлом, продемонстрировал ефективность в замедлении прогрессирования хронических заболеваний почек у пациентов з АГ і недиабетичною нефропатією. В исследовании SILVER достигнуто выраженное уменьшение гіпертрофии левого желудочка при сочетании фелодіпіна з ірбесартаном. У пациентов з рефрактерною АГ добавление фелодіпіна к двум ранее назначенним препаратам позволило достичь ефективного контролю АД (Cooperative Study Group). Усиление гіпотензивного ефекта фелодіпіна отмечено также при его сочетании з эналаприлом (Enalapril Felodipine ER Factorial Study), кроме того, данная тактика способствовала снижению частоты побочных ефектов антигіпертензивной терапии.

В настоящее время имеются данные, свидетельствующие о высокой ефективності фелодіпіна в лечении АГ в педіатрическій практиці (Kotchen T.A., Mansour G., 2003) і в профілактиці нефропатії при проведенні контрастных исследований (Wongand G.T.C. et al., 2007).

В Україні зареєстрован і хорошо зарекомендував себе генерічний препарат фелодіпіна – Фелодіп. Ефективність цього препарата в лечении пациентів з АГ і ІБС підтверджена в ряді клініческих досліджень. Так, в исследовании Ю.В. Лукиной, С.Ю. Марцевича і соавт. (2008) было показано, что при лечении больных з доказанною ІБС Фелодіп ефективно уменьшает проявлення стенокардії, улучшает переносимость физическої нагрузки і снижает потребность в приеме нітратів. Более того, он не уступал в этом отношении бета-блокатору метопрололу.

В другом російському исследовании применение Фелодіпа позволило не только достичь целевого уровня АД у 88% пациентов з АГ, но і повысить качество их жизни (Котовская Ю.В., 2005).

У стационарних больных АГ при включении Фелодіпа в состав комбинированной терапии был достигнут целевой уровень АД с использованием меньшого количества препаратов, а в подгруппе пациентов з сопутствующей ІБС такая тактика способствовала сокращению потребности в нітратах (Котовская Ю.В., 2004).

В українському многоцентровом исследовании FAUST (Felodip All Ukrainian Study) у больных з мягкою і умеренною АГ монотерапія Фелодіпом в дозі 5–10 мг/сут позволила достичь целевого уровня АД у 94% пациентов.

Учитывая широкую распространенность различных метаболических нарушений в популяции кардиологических больных, немаловажными являются данные, подтверждающие не только эффективность и безопасность, но и метаболическую нейтральность Фелодіпа (Смоленская О.Г. і соавт., 2004).

Таким образом, фелодіпін як представитель групії ДАК і препарат, обладающий широкой доказательной базой в отношении ефективності і безопасности в лечении пациентов з АГ з різними віковими категоріями і з супутніми захворюваннями (ІБС, сахарний диабет, патология почек), занимает важную нишу в кардиологии. Использование фелодіпіна существенно расширяет возможности контроля АД при его сочетанном применении с другими антигіпертензивными препаратами, особенно с інгибиторами АПФ. Метаболическая нейтральность фелодіпіна обуславливает безопасность его применения у широкого спектра пациентов, в том числе з нарушениями углеводного і ліпідного обмена. Назначение качественного генерічного препарата Фелодіпа позволить не только обеспечить ефективный контроль АД і снижение ризка сердечно-сосудистих осложнений, но і существенно снизить затраты больших на лечение.

Подготовила Наталья Очеретяная

# Ведение пациента с сердечной недостаточностью: как избежать ошибок?

**Лечение сердечной недостаточности (СН) в реальной клинической практике требует от врача принятия быстрых решений с учетом многих деталей: типа СН, функционального класса (ФК), наличия сопутствующих заболеваний, возможного развития декомпенсации заболевания, необходимости в оперативном вмешательстве. Во многих ситуациях требуется коррекция терапии больного, и врачебные ошибки при этом могут ухудшить не только течение заболевания, но и прогноз пациента.**

**Тактика ведения пациента с СН и варианты коррекции терапии в различных ситуациях были рассмотрены на примере клинического случая, представленного заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии, доктором медицинских наук, профессором Верой Иосифовной Целуйко.**

## Клинический случай

Больной П., 56 лет поступил в Харьковскую городскую клиническую больницу № 8 с жалобами на головную боль, головокружение, повышение артериального давления (АД), одышку при физической нагрузке, отеки нижних конечностей. В анамнезе – артериальная гипертензия (АГ) в течение 20 лет, хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) в течение 10 лет. По поводу АГ и ХОЗЛ принимает комбинацию лизиноприла и гидрохлортиазида (10 мг + 12,5 мг), бета-агонисты, ингибиторы фосфодиэстеразы.

**Объективно:** систолическое АД – 175 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 88 уд./мин, частота дыхательных движений – 19/мин. В легких – рассеянные сухие хрипы, в нижних отделах – единичные влажные хрипы. Отеки на нижних конечностях до середины голени.

**Данные эхокардиографии:** диаметр левого предсердия – 4,2 см, конечный диастолический объем – 5,9 см, фракция выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) – 42%, масса миокарда ЛЖ – 208 г/м<sup>2</sup>.

**Лабораторные исследования:** гемоглобин – 138 г/л, эритроциты – 4,3×10<sup>9</sup>/л; лейкоциты – 7,2×10<sup>9</sup>/л; креатинин – 134 мкмоль/л; скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 48 мл/ч.

Результат нагрузочного теста с 6-минутной ходьбой – 278 м.

**Назначенное лечение.** В соответствии с современными международными и Национальными рекомендациями по ведению пациентов с СН со сниженной систолической функцией больному назначены: рамиприл в дозе 5 мг 2 раза в сутки (лизиноприл отменен в связи со сниженной СКФ как препарат, преимущественно выводящийся почками); бисопролол (Конкор) в дозе 1,25 мг 2 раза в сутки; торасемид пролонгированного действия (Бритомар) в дозе 10 мг утром и спиронолактон в дозе 25 мг утром.

## Комментарий специалиста

### Оправдано ли назначение пациенту спиронолактона?

Согласно современным рекомендациям, низкие дозы антагонистов альдостерона следует назначать пациентам с СН III-IV ФК с ФВ ЛЖ <35% для улучшения прогноза выживания и снижения риска госпитализаций, связанных с декомпенсацией. Учитывая что у пациента ФВ ЛЖ 42%, назначение спиронолактона в данной ситуации неоправданно.

### Правильно ли сделан выбор бета-блокатора с учетом наличия у пациента ХОЗЛ? Правильно ли выбрана стартовая доза и частота приема препарата?

Проблема применения бета-блокаторов у пациентов с ХОЗЛ было посвящено обсервационное когортное исследование с использованием данных электронных медицинских записей 23 офисов общей медицинской практики в Нидерландах (F.H. Rutten et al.). Данные этого исследования включали стандартизованную информацию о диагнозах и назначении препаратов, получаемую путем ежедневных контактов с больными ХОЗЛ.

У пациентов, получавших бета-блокаторы, отмечен более высокий уровень выживаемости по сравнению с пациентами, не принимавшими эти препараты. При проведении многофакторного анализа результатов исследования установлены преимущества кардиоселективных бета-блокаторов в снижении относительного риска смерти от всех причин по сравнению с неселективными. Назначение кардиоселективных бета-блокаторов в этом исследовании ассоциировалось с улучшением показателей, используемых в оценке функции легких.

В дальнейшем результаты сравнительной оценки влияния неселективного бета-блокатора карведилола и селективного бисопролола на показатели спирографии и кардиопульмонарного нагрузочного теста у пациентов с СН и ХОЗЛ подтвердили преимущества бисопролола в увеличении объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ<sub>1</sub>) после ингаляции сальбутамола по сравнению с карведилолом (Eur. J. Heart Failure, 2007).

Таким образом, выбор бета-блокатора и его стартовой дозы сделан правильно. Однако ошибочным является назначение бисопролола дважды в сутки – титрование следует начинать с дозы 1,25 мг 1 раз в сутки.

**NB** Бета-блокаторы назначают после стабилизации состояния пациентов и устранения признаков застоя жидкости (отеков). После начала титрования дозы бета-блокатора в течение первых недель лечения у больных СН может наблюдаться некоторое усиление признаков декомпенсации (усиление одышки), что не является поводом для отмены препарата, а обуславливает необходимость временного увеличения дозы диуретика.

### Правильно ли выбран диуретик в данной клинической ситуации?

Торасемид на сегодня является наиболее эффективным и безопасным петлевым диуретиком, обладающим дополнительными эффектами, связанными с влиянием на ренин-ангиотензиновую систему и на внутриклеточный транспорт кальция. Торасемид – единственный диуретик, для которого доказано влияние на прогноз пациентов с хронической СН.

Эти доказательства получены в исследовании TORIC, в котором сравнивали эффективность и безопасность торасемида 10 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут или других диуретиков у больных хронической СН II-III ФК. В этом исследовании торасемид оказался более эффективным по сравнению с фуросемидом в уменьшении ФК по NYHA, а также более безопасным в отношении риска развития гипокалиемии. Но самым существенным результатом является снижение на фоне применения торасемида сердечно-сосудистой и общей смертности по сравнению с фуросемидом на 59,7 и 51,5% соответственно. Кроме того, отмечено влияние торасемида на риск внезапной смерти, которое связывают с наличием у него антиальдостероновых эффектов, обуславливающих замедление прогрессирования миокардиального фиброза – одного из основных субстратов аритмий.

Выбор пролонгированной формы торасемида (Бритомар) обусловлен наличием у него более плавного эффекта, более

высокой натрийуретической эффективности, меньшим объемом мочи и меньшей потерей электролитов с мочой в первый час после приема препарата. Указанные преимущества обуславливают лучшую переносимость Бритомара, что было подтверждено в недавнем украинском исследовании КОМФОРТ-СН (Л.Г. Воронков, А.Е. Багрий и соавт.), в котором применение пролонгированной формы торасемида было связано с более высоким уровнем комфорта при ежедневном приеме, меньшей частотой ограничений в повседневной жизни пациентов и менее выраженным ухудшением качества жизни по сравнению с лечением обычным торасемидом.

### Необходимо ли назначать препараты калия при применении торасемида?

Торасемид обладает калийсберегающим эффектом, который объясняется его способностью блокировать альдостероновые рецепторы в почечных канальцах. Поэтому применение препаратов калия при назначении торасемида нецелесообразно.

### Какая схема длительного приема торасемида оптимальна?

Главной целью терапии диуретиком у пациентов с СН является стабилизация больного и устранение признаков задержки жидкости. При этом не следует стремиться к форсированному диурезу, который приводит к развитию ряда неблагоприятных эффектов, связанных с повышением активности симпатоадреналовой системы (прогрессирование СН, развитие рефрактерности к диуретикам) и гиперкаргуляцией (увеличение риска тромбоэмболических осложнений). Следует помнить, что правильно подобранная доза диуретика обеспечивает потерю веса не более 1 кг/сут. После достижения стабильного изоволюмического состояния следует назначить постоянный прием минимальной дозы диуретика, на фоне которой возможно поддержание этого состояния.

**NB** Ошибочной является тактика врача первичного звена здравоохранения, который после выписки пациента из стационара в стабильном состоянии отменил ежедневный прием торасемида и применил устаревший и неоправданный подход – прием диуретика 1 раз в 3 дня.

В описываемом случае это привело к повторной госпитализации больного через 6 мес в связи с декомпенсацией состояния – усилением одышки и появлением отеков. В ходе обследования пациента зарегистрирован эпизод фибрилляции предсердий (ФП), давность которой не установлена. В связи с этим была запланирована фармакологическая кардиоверсия.

### Какова оптимальная тактика ведения пациентов с острой декомпенсацией СН? Следует ли отменять бета-блокатор в случае госпитализации по поводу острой декомпенсации?

Острая декомпенсация СН часто обусловлена развитием резистентности к терапии диуретиками. Отмена бета-блокатора у таких больных ухудшает прогноз. В данной ситуации целесообразно увеличение дозы торасемида, который может применяться при острой декомпенсации СН как



В.И. Целуйко

парентерально, так и перорально. В данной ситуации необходимо назначить ингибитор карбоангидразы (ацетазоламид).

Ацетазоламид следует назначать также для профилактики развития рефрактерности к диуретикам и связанной с этим острой декомпенсации СН всем пациентам, получающим высокие дозы диуретиков. Ацетазоламид с профилактической целью назначается в дозе 250 мг дважды в сутки в течение 3-4 дней один раз в две недели.

### Какую тактику следует избрать при обнаружении ФП у пациента с СН при планировании фармакологической кардиоверсии?

В данной ситуации пациент должен продолжать получать терапию бисопрололом и параллельно проходить антикоагулянтную подготовку к кардиоверсии в течение 3 нед с международным нормализованным отношением 2-3.

В дальнейшем встал вопрос о проведении оперативного вмешательства по поводу катаркты, в связи с чем пациенту был отменен бета-блокатор и варфарин.

### Следует ли отменять бета-блокатор пациенту с СН в связи с проведением оперативного вмешательства?

В клинических исследованиях установлена связь между уровнем ЧСС и частотой осложнений (в том числе – с летальным исходом) в послеоперационный период. Применение препаратов, снижающих ЧСС (<70 уд/мин), в периоперационном периоде улучшает течение заболевания (уменьшает выраженность ишемии, частоту развития аритмий, риск смерти). Более того, назначение бета-блокаторов желательно всем кардиологическим пациентам перед любой операцией на протяжении 2 недель. При этом назначение бисопролола является более предпочтительным по сравнению с метопрололом, для которого характерен высокий риск нежелательных лекарственных взаимодействий с анестетиками, что связано с наличием общих путей метаболизма.

**NB** Отмена бета-блокатора, в частности бисопролола, перед оперативным вмешательством у пациента с СН нецелесообразна в связи с возможным ухудшением прогноза.

Данный клинический случай – свидетельство того, что даже в распространенных клинических ситуациях требуются не только знания стандартов терапии пациентов с СН, но и умение правильно выбрать препарат из рекомендуемой группы, предвидеть возможные осложнения лечения и правильно откорректировать терапию при необходимости.

Немаловажно также ведение пациентов с СН на этапе наблюдения специалистами первичного звена здравоохранения.

Подготовила Наталья Очеретяная



# Конгресс Европейского общества многообещающие инновации в лечении

С 30 августа по 3 сентября в г. Барселоне (Испания) проходил ежегодный конгресс Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), в котором приняли участие более 33 тыс. специалистов. В рамках форума были представлены обновленные обзоры клинических руководств, обнародованы результаты последних клинических исследований и рассмотрены наиболее актуальные вопросы, касающиеся сердечно-сосудистых заболеваний. Конгресс ESC-2014 может по праву считаться одним из ключевых событий года в медицине. В пользу этого говорит как рекордный масштаб мероприятия, так и значимость представленных на нем научных материалов, наиболее важные из которых предлагаются вниманию читателей ЗУ в данном обзоре.

Тема грядущих нововведений в практических рекомендациях по лечению сердечно-сосудистых заболеваний возглавляла рейтинг самых обсуждаемых в течение всех 5 дней форума. Однако на конгрессе были рассмотрены не только последние открытия в кардиологии, но и методы внедрения этих инноваций в процесс непосредственного оказания медицинской помощи. Очевидно, что такие мероприятия, как конгресс ESC-2014, являются прекрасным инструментом предоставления наиболее актуальной информации кардиологам всего мира и поддерживают их профессиональные навыки на высоком уровне.

Председатель конгресса ESC-2014, профессор Keith Fox в своем выступлении отметил, что качество работы форума с каждым годом улучшается. Основной целью этого мероприятия является объединение усилий профильных специалистов со всего мира в борьбе с кардиоваскулярной патологией. В настоящее время конгресс перерос рамки регионального мероприятия и закрепил за собой статус главного международного события в кардиологии, поскольку в нем принимают участие представители многих неевропейских стран. Конгресс ESC-2014 – это мощная площадка для проведения научных дискуссий и презентации инновационных терапевтических методик, существование которой стало возможным благодаря поддержке 32 кардиологических ассоциаций со всего мира.

Новейшие разработки кардиологической науки на конгрессе обсуждались в ходе более чем 400 дебатов, симпозиумов, научно-практических семинаров и встреч с экспертами. При этом критерии отбора материалов для научной программы форума были как никогда жесткими. С целью эффективного трафика такого плотного потока информации конгресс организовали на основе общего центрального узла, в котором обрабатывались данные, поступающие из нескольких радиально расположенных информационных площадок. Круговая структура позволила оптимизировать ход мероприятия, максимально оперативно осветить самые важные события и обеспечить высокий уровень интерактивности. Делегаты форума получили доступ к наиболее свежим данным о современных разработках в области кардиохирургии (кардиотрансплантации, транскатетерной имплантации аортального клапана, чрескожной коронарной ангиопластики), терапии сердечной недостаточности (СН), болезней миокарда и резистентной артериальной гипертензии. Широко обсуждались также актуальные вопросы кардиоваскулярной реабилитации, сестринского дела, здорового образа жизни, национального питания и оптимальных физических нагрузок. Основной акцент научной программы форума был сделан на результатах клинических исследований новых препаратов, а также

на внедрении современных цифровых технологий.

В рамках конгресса состоялось также традиционное награждение золотыми медалями всемирно признанных экспертов в области кардиологии. В этом году заслуженные награды получили профессора сэр Rory Collins (Великобритания), Alain Carpentier (Франция) и Petr Widimsky (Чехия). Организаторы конгресса ESC-2014 не обошли вниманием и начинающих ученых: 50 молодых исследователей со всего мира стали победителями многочисленных конкурсных программ.

задействовали 8442 пациента с СН (класс II, III и IV) и фракцией выброса ≤40% из 47 стран мира. Все пациенты получали LCZ696 в дозировке 200 мг либо эналаприл в дозировке 10 мг дважды в день в дополнение к рекомендуемой терапии. Первичная конечная точка включала смерть от сердечно-сосудистых заболеваний и уровень госпитализации в связи с СН. Работа ученых была направлена в первую очередь на определение разницы в смертности от любых кардиоваскулярных причин между пациентами основной и контрольной группы. В ходе исследования



Профессора сэр Rory Collins, Alain Carpentier и Petr Widimsky (слева направо)

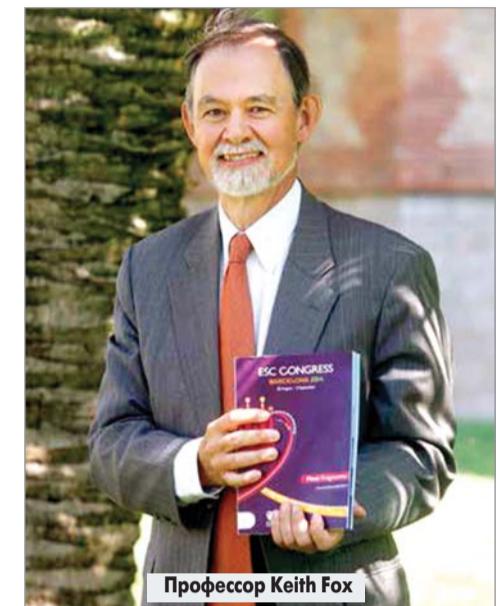
Несмотря на значительные нововведения в научной программе мероприятия, культурная часть осталась традиционной. Делегатам была предоставлена возможность посетить достопримечательности г. Барселоны. Таким образом, все участники форума смогли прикоснуться к незабываемой атмосфере главного города Каталонии.

## Исследование PARADIGM-HF: глобальные изменения терапевтических подходов при СН

В центре внимания участников форума оказался новый препарат LCZ696, который представляет собой экспериментальную комбинацию блокатора рецепторов ангиотензина (БРА) валсартана и ингибитора неприлизаина сакубитрила. Механизм действия LCZ696 основан на одновременном блокировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышении уровня эндогенных натрийуретических вазодилататоров. Не удивительно, что наиболее оживленные дискуссии развернулись вокруг доклада профессора Milton Packer (США), который представил общественности долгожданные результаты исследования PARADIGM-HF. Целью этой работы было изучить эффективность и безопасность препарата LCZ696 по сравнению с таковыми стандартной терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) у пациентов с СН. В общей сложности в период с декабря 2009 по январь 2013 г. в исследовании

в группе пациентов, получавших LCZ696, было зафиксировано снижение смертности на 15%. На момент завершения исследования в основной группе по сравнению с контрольной смертность снизилась на 20%. Наблюдалось также соизмеримое снижение уровня госпитализации в связи с СН, которое сопровождалось улучшением симптоматики и сокращением физических ограничений. При этом LCZ696 по сравнению со стандартной терапией обладал преимуществом в снижении общей смертности и лучше переносился пациентами.

Таким образом, LCZ696 по сравнению со стандартной терапией ИАПФ оказывал на 20% более выраженное влияние на уровень заболеваемости кардиоваскулярной патологией и смертности от нее. Более того, комбинация валсартана и сакубитрила значительно лучше переносилась пациентами, чем эналаприл. Важно отметить, что в данном случае препарат сравнивали не с плацебо, а с золотым стандартом терапии сердечно-сосудистых заболеваний. По словам профессора Milton Packer, LCZ696 в итоге должен прийти на замену ИАПФ и БРА в лечении хронической СН. Главным преимуществом нового лекарственного средства является то, что оно не просто улучшает состояние пациентов, а меняет течение патологического процесса. Результаты PARADIGM-HF согласуются с данными предыдущих работ в этой области и способны значительно сместить акценты в современных подходах



Профессор Keith Fox

к терапии СН как легкой, так и тяжелой степени тяжести.

## Многообещающие результаты проекта ODYSSEY меняют вектор современной гиполипидемической терапии

Примерно у 60% пациентов, перенесших острый коронарный синдром, не удается достичь целевых концентраций липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с помощью стандартной гиполипидемической терапии. В связи с этим огромный интерес делегатов ESC-2014 вызвала демонстрация результатов серии клинических исследований под общим названием ODYSSEY, посвященных изучению препарата алирокумаб, который относится к новому классу гиполипидемических лекарственных средств, известных как ингибиторы PCSK9. Профессора Jennifer Robinson (США), Michel Farnier (Италия) и Christopher Cannon (США) подробно рассказали о четырех исследованиях нового гиполипидемического препарата, вошедших в проект ODYSSEY. В исследовании ODYSSEY LONG TERM приняли участие более 2 тыс. пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией или высоким кардиоваскулярным риском, которых рандомизировали для приема 150 мг алирокумаба каждые 2 нед (n=1553) или плацебо (n=788). После 24 нед терапии в основной группе снижение уровня ЛПНП достигло 61%, в то время как в контрольной группе данный показатель вырос на 0,8%. В целом у пациентов основной группы удалось достичь снижения концентрации ЛПНП до значений <1,8 ммоль/л. Ретроспективный анализ выявил снижение на 54% относительного риска сердечно-сосудистых осложнений (внезапной коронарной смерти, летального или нелетального ишемического инсульта, нестабильной стенокардии, требующей госпитализации) в основной группе по сравнению с контрольной группой. Целью исследований ODYSSEY FII и FIII было изучить влияние алирокумаба на уровень ЛПНП у пациентов, получающих статины или другие гиполипидемические препараты. В испытаниях приняли участие лица, получавшие максимально допустимые дозы статинов и других гиполипидемических препаратов. Участников рандомизировали в соотношении 2:1 для получения 75 мг алирокумаба или плацебо. После 24 нед терапии в исследовании ODYSSEY FII

# кардиологов – 2014: сердечно-сосудистой патологии



уровень ЛПНП снизился на 48% в основной группе, в то время как в контрольной вырос на 9,1%. Результаты исследования FHI на 24-й неделе показали снижение уровня ЛПНП на 48,7 и 2,8% соответственно. В ходе исследований FHI и FHII у пациентов, получавших алирокумаб, удалось достичь целевых концентраций ЛПНП (100 мг/дл) в 70 и 80% случаев соответственно. По словам профессора Michel Farnier, столь высокая доля случаев успешной гиполипидемической терапии является беспрецедентной. Подобные результаты воодушевляют, поскольку в реальности около 20% пациентов с гетерозиготной гиперхолестеринемией достигают целевых цифр ЛПНП (2,5 ммоль/л) при использовании стандартной терапии. Ситуацию осложняет то, что гетерозиготная гиперхолестеринемия является одним из наиболее распространенных наследственных заболеваний, которое встречается у 1 из 230 человек.

В фокусе внимания исследования ODYSSEY COMBO II оказалось применение алирокумаба у пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, которые не смогли достичь целевых концентраций ЛПНП, несмотря на прием максимально допустимых доз статинов. В данном исследовании пациенты с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений были рандомизированы в основную и контрольную группы для получения 75 г/сут алирокумаба (n=479) либо 10 мг/сут эзетимиба (n=241) соответственно. После 24-недельной терапии в основной и контрольной группах уровень ЛПНП снизился на 50,6 и 20,7% соответственно, целевые концентрации ЛПНП были достигнуты у 77 и 45% пациентов соответственно.

Ретроспективный анализ результатов проекта ODYSSEY показал, что алирокумаб снижает количество кардиоваскулярных осложнений у пациентов с повышенным сердечно-сосудистым риском и у лиц с гетерозиготной гиперхолестеринемией. Отмечено также отсутствие дисбаланса в побочных эффектах между алирокумабом и плацебо. По словам пресс-секретаря ESCC-2014 Michael Bertrand, проект ODYSSEY сделал прорыв в изучении ингибиторов PCSK9, который можно сравнить с результатами клинических исследований статинов, проведенных в 1994 г.

## CONFIRM: новый взгляд на дефицит железа как терапевтическую цель для улучшения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний

Дефицит железа является распространенным коморбидным состоянием при СН и связан с нарушением функции сердечной мышцы, низким качеством жизни и повышенной смертностью независимо от наличия железодефицитной анемии. Коррекцию дефицита железа можно рассматривать как привлекательную терапевтическую методику, поскольку ее преимущества могут быть достигнуты у 50% пациентов с СН. Профессор Piotr Ponikowski (Польша) в своем докладе осветил результаты исследования CONFIRM, целью которого было изучить эффективность внутривенного введения карбоксимальтозата железа у пациентов с симптомами СН и дефицитом железа. В исследовании CONFIRM были задействованы 304 пациента из 41 медицинского

центра с хронической СН и дефицитом железа. Участников рандомизировали для получения карбоксимальтозата железа или плацебо в течение 52 нед. Для достоверности в исследование включили пациентов с концентрацией ферритина <100 нг/мл или от 100 до 300 нг/мл в том случае, если уровень трансферрного насыщения составлял менее 20%. Для коррекции дефицита железа и поддержания его концентрации на необходимом уровне 75% участников нуждались в проведении максимум двух инъекций препарата.

После 24 нед терапии у пациентов основной группы отмечалось улучшение показателей функциональных тестов, тогда как в контрольной, напротив, имело место их ухудшение. Пациенты основной группы также демонстрировали улучшения по шкале общей оценки и функциональной шкале Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. При этом в основной и контрольной группе 10 больных и 32 пациента соответственно были госпитализированы в связи с ухудшением симптомов хронической СН.

По словам авторов исследования, столь надежные и клинически значимые функциональные улучшения, которых удалось достичь в ходе работы, до недавнего времени можно было наблюдать только при использовании методики сердечной ресинхронизирующей терапии.

## Исследование FOCUS: веский довод в пользу полиглаблетки

Одним из важнейших научных событий конгресса стало выступление профессора Valentin Fuster (США), который осветил результаты исследования FOCUS. Предметом исследования стала эффективность полиглаблетки в лечении и профилактике кардиоваскулярных осложнений у пациентов, перенесших ИМ. Полипилл представляет собой одну капсулу, содержащую комбинацию нескольких наиболее распространенных препаратов, которые назначаются пациентам с патологиями сосудов сердца и головного мозга. Исследование FOCUS имело две последовательные стадии. FOCUS I включало 2118 пациентов из 5 стран мира, перенесших ИМ, среди которых был проведен анализ различных факторов, влияющих на уровень приверженности к лечению. Средний уровень этого показателя среди участников FOCUS I составил 45,5%. При этом уровень приверженности среди склонных к малоподвижному образу жизни курящих пациентов старше 50 лет, которые принимали более 10 препаратов в соответствии с режимом (включая не только пероральные средства), был значительно ниже. Кроме того, существенное негативное влияние на приверженность оказывали лечение у врачей общего профиля (не кардиологов) и в частных медицинских центрах, а также социodemографические факторы (низкий уровень грамотности, слабая социальная поддержка и низкая распространенность страхования).

FOCUS II – рандомизированное контролируемое исследование эффективности полиглаблетки с участием 695 пациентов из 4 стран мира, перенесших ИМ, которые находились под наблюдением в течение 9 мес. Участников распределили в основную и контрольную группы для получения фиксированной комбинации аспирина (100 мг),

симвастатина (40 мг) и рамиприла (2,5, 5 или 10 мг) в виде одной капсулы или по отдельности соответственно с целью контроля риска кардиоваскулярных осложнений. По результатам самоотчетов пациентов, после 9 мес от начала исследования приверженность к терапии в основной группе составила 68%, в контрольной – 59%. По результатам прямого подсчета таблеток, в основной группе 92% пациентов сохранили приверженность к лечению, в контрольной группе таких участников было 84%.

В заключение профессор Valentin Fuster пояснил, что исследование FOCUS обозначило наиболее важные причины нарушения приверженности к лечению в популяции пациентов, перенесших ИМ, а также продемонстрировало значительное улучшение данного показателя при использовании полиглаблетки по сравнению со стандартной терапией как по результатам самоотчетов, так и при прямом подсчете таблеток. Важно отметить, что исследование II фазы продолжается, и ближайшие цели работы ученых – выявление отличий в эффективности, безопасности и финансовых затратах между двумя типами лечения.

## Возрастные аспекты лечения кардиоваскулярной патологии

Внимание участников Конгресса привлекли также многочисленные доклады, посвященные проблеме лечения кардиоваскулярной патологии у пациентов пожилого возраста. Суть этих докладов резюмировал профессор Manuel Martinez-Selles (Испания). Как известно, ожидаемая продолжительность жизни в большинстве развитых стран мира в настоящее время превышает отметку в 80 лет. Этот показатель приводит к быстрому изменению демографической ситуации: лица пожилого возраста становятся наиболее многочисленной группой во многих регионах земного шара. Самым ярким примером является Япония, в которой 65-летних жителей сейчас почти в 2 раза больше, чем 20-летних. Такое повсеместное старение населения приводит к значительному повышению нагрузки на систему здравоохранения и поднимает важные вопросы общего состояния здоровья лиц пожилого возраста: будет ли завершающий этап жизни омрачен возрастными патологиями или же бонусом к дополнительным годам станет хорошее здоровье?

Авторы одного из исследований, проведенного в Испании, в своей работе изучили группу пациентов в возрасте старше 100 лет. Как выяснилось, у большинства участников наблюдалась нарушение в ЭКГ, у 50% – аортальная регургитация. Популяция пациентов в возрасте 100 лет и старше в последнее время постоянно возрастает, и сегодня они намного чаще встречаются в клинической практике, чем несколько лет назад. В настоящее время по всему миру насчитывается около 317 тыс. людей, перешагнувших возрастной рубеж в 100 лет. По прогнозам, к 2050 г. их количество возрастет до 3,2 млн. Несомненным будет предположить, что возрастные эффекты окажут существенное влияние на функциональный статус и прогноз таких пациентов. И этот фактор необходимо учитывать при разработке терапевтических стратегий по смягчению

возрастных изменений в организме человека. Актуальной проблемой в данной группе пациентов является также высокая распространенность зависимости между неполнценным питанием и когнитивными нарушениями. Тем не менее около половины лиц старше 100 лет оценивают свое здоровье как очень хорошее, а 45% ставят оценку 8 по 10-балльной шкале состояния здоровья.

В Дании в течение 9 лет проходило другое исследование с участием 4 тыс. пациентов пожилого возраста, перенесших внегоспитальные ИМ, которым в ходе оказания скорой помощи проводились реанимационные мероприятия. 25% популяции исследования составляли 80-летние пациенты. Проведение реанимации у всех участников исследования оказалось оправданым, в том числе у пациентов в возрасте 80 лет. Тем не менее в более молодых подгруппах уровень успешности реанимационных мероприятий был выше, чем у 80-летних пациентов (40 vs 25%). Среди успешно реанимированных и госпитализированных пациентов уровень 30-дневной выживаемости составил 19 и 45% для 80-летних и более молодых пациентов соответственно. При этом большинство как 80-летних (75%), так и более молодых (85%) пациентов после выписки могли поддерживать независимую физическую активность. Возраст ≥80 лет, несомненно, является фактором более низкой выживаемости после внебольничных ИМ. Однако большинство выживших пациентов по окончании стационарного лечения имеют высокий функциональный статус и способны выполнять ежедневные действия без посторонней помощи. Таким образом, 80-летние пациенты после перенесенного ИМ могут жить активной жизнью.

Нельзя обойти стороной еще одно исследование, также проведенное в Испании, в котором участвовали 342 пациента старше 65 лет, которых госпитализировали с приступом стенокардии или ИМ. В течение 30 мес после выписки пациентов из стационара оценивалось влияние ряда сопутствующих факторов (ослабленность, инвалидность, когнитивные нарушения, коморбидные состояния) на клинический исход. Результаты исследования показали, что у ослабленных пациентов пожилого возраста, перенесших ИМ, риск смерти или повторного сердечно-сосудистого осложнения возрастает в 3 раза. Несмотря на то что каждый из перечисленных факторов существенно ухудшал прогноз заболевания, именно слабость оказалась наиболее сильным независимым предиктором смерти или рецидивов ИМ. Следовательно, у пожилых пациентов, госпитализированных по поводу ИМ, следует рутинно проводить оценку степени слабости.

Подводя итоги мероприятия, президент ESC, профессор Panos Vardas поблагодарил всех присутствующих за активное участие в работе конгресса, а также заявил, что ESC-2014 имел невероятный успех благодаря своей насыщенной научной программе и широкомасштабной международной поддержке. Следующий конгресс ESC будет проходить с 29 августа по 2 сентября 2015 г. в г. Лондоне (Великобритания).

Подготовил Игорь Кравченко

# Новий представитель групpies сартанов азилсартан медоксомил (Эдарбш): рівний серед рівних чи особливий?

**Група блокаторів рецепторів ангіотензина II (БРА, сартанов) в последніе годы вийшла на лидирующие позиции по частоте назначения пациентам с артеріальною гіпертензією (АГ) в Європі. Появлення нових представителів групpies свідчить про те, що ці позиції укріплюються, а когорта пацієнтів, у яких ці препарати будуть мати переваги, – розширяється.**

О возможностях и перспективах применения сартанов в лечении АГ наш корреспондент беседовала с **заведующей кафедрой кардиологии и функциональной диагностики Харьковской медицинской академии последипломного образования, доктором медицинских наук, профессором Верой Иосифовной Целуйко.**

**В 2013-2014 гг. появился ряд новых международных и национальных руководств по ведению пациентов с АГ. Какие особенности новых документов Вы хотели бы отметить и каково место сартанов в современных рекомендациях?**

– В новых руководствах по лечению АГ перечень препаратов первой линии антигипертензивной терапии в целом не изменился. В руководстве Европейского общества гипертензии и Европейского общества кардиологов (ESH/ESC, 2013) по-прежнему рекомендуется начинать антигипертензивную терапию с назначения ингибиторов АПФ, сартанов, диуретиков, антагонистов кальция, бета-блокаторов. Однако следует отметить, что сдержанное отношение к бета-блокаторам отражено не только в современных Британских рекомендациях (NICE, 2013), в которых представители этого ряда по-прежнему исключены из перечня препаратов первой линии терапии, но и в совместном руководстве по лечению АГ Американского общества гипертензии и Международного общества гипертензии (ASH/ISH, 2013). Так, в рекомендациях ASH/ISH на первом месте в терапии АГ находятся 4 группы препаратов: ИАПФ, сартаны, диуретики, антагонисты кальция. Использование бета-блокаторов допускается только у определенных групп пациентов со специальными показаниями.

В обновленных рекомендациях эксперты воздерживаются от оценки преимуществ применения каких-либо схем антигипертензивной терапии и указывают на их отсутствие в целом у каких-либо групп препаратов перед другими.

**Означает ли это, что у всех категорий пациентов с АГ все препараты первой линии антигипертензивной терапии одинаково эффективны в достижении главной цели лечения – предупреждения или замедления прогрессирования поражений органов-мишеней?**

– Было бы неверным отрицать, что у определенных групп больных АГ с учетом наличия у них сопутствующих заболеваний некоторые препараты имеют преимущества перед другими. В европейских рекомендациях указано, что в некоторых ситуациях предпочтение следует отдавать определенным классам антигипертензивных средств. Если мы говорим о профилактике поражений органов-мишеней, то для применения блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС) имеется больше оснований по сравнению с приемом бета-блокаторов.

**Можно с уверенностью говорить о том, что сартаны имеют определенные преимущества в отношении выраженности органопротекторного эффекта при лечении АГ.**

Стандартным и в большинстве ситуаций предпочтительным остается подход, при котором основой антигипертензивной терапии являются ингибиторы АПФ или БРА, при этом нельзя не учитывать, что сегодня в европейских странах и Японии именно сартаны составляют значительную часть назначений пациентам с АГ. В некоторых государствах частота применения сартанов превышает таковую ингибиторов АПФ.

**На какие преимущества сартанов в профилактике поражения органов-мишеней при АГ следует обратить особое внимание?**

– Представители группы сартанов являются в настоящее время одними из наиболее эффективных препаратов в профилактике развития и достижении регресса гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) – независимого фактора риска внезапной смерти и ухудшения прогноза в целом.

Имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что сартаны, благоприятно воздействующие на почечную гемодинамику, обладают способностью предупреждать развитие и прогрессирование микроальбуминурии и в конечном итоге почечной недостаточности. Кроме того, лекарственные средства данной группы являются одними из немногих антигипертензивных препаратов (наряду с диуретиками и антагонистами кальция), для которых в специально спланированных рандомизированных клинических

исследованиях доказана эффективность при вторичной профилактике инсультов.

**У пациентов с АГ, нуждающихся в эффективной кардио-, нефропротекции, сартаны могут быть препаратами выбора.**

Установлено также, что сартаны способствуют замедлению прогрессирования коронарного атеросклероза и в некоторых исследованиях, посвященных профилактике рестенозов и новых поражений коронарных артерий у пациентов после стентирования, продемонстрировали преимущество перед ингибиторами АПФ.

**Существует мнение о том, что ингибиторы АПФ – наиболее эффективные препараты в отношении контроля артериального давления (АД). Насколько оправдано данное утверждение?**

– Отсутствие разницы в лечении АГ между сартанами и ингибиторами АПФ подтверждено в клинических исследованиях и фактически закреплено в упомянутых рекомендациях. В Приказе Министерства здравоохранения Украины от 24.05.2012 г. № 384 «Об утверждении и внедрении медико-технологических документов по стандартизации медицинской помощи при артериальной гипертензии» указано, что последовательность, в которой перечислены препараты первой линии терапии, не означает приоритетность их применения.

Заблуждение о том, что сартаны могут быть менее эффективными при контроле АД, на мой взгляд,



В.И. Целуйко

связано с их частым назначением в недостаточных дозах, что в какой-то степени обусловлено вариабельностью доз у разных препаратов. Так, кандесартан назначается в дозах 4-16 мг/сут, лосартан – 80-320 мг/сут, телмисартан и азилсартан – в дозах 40-80 мг/сут.

Следует также помнить, что ингибиторы АПФ в отличие от сартанов имеют двойной механизм действия: блокирование образования ангиотензина (АТ) II и предупреждение разрушения брадикинина. В связи с этим антигипертензивный эффект терапии ингибиторами АПФ может наступать несколько раньше по сравнению с таковым в результате лечения сартанами, блокирующими рецепторы АТ II.

**Для сартанов характерно более плавное нарастание терапевтического эффекта с сохранением естественных циркадных ритмов.**

Пациент, не проинформированный об этом врачем, может преждевременно сделать неправильные выводы и прекратить лечение до того момента, когда препарат начнет проявлять свое действие. Кроме

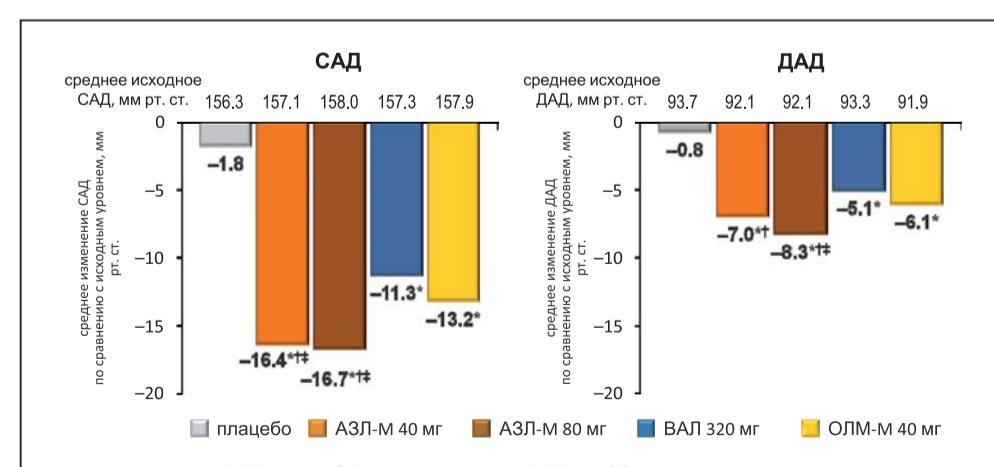


Рис.1. Снижение АД азилсартаном (АЗЛ-м), валсартаном (ВАЛ) и олмесартаном (ОЛМ-м) по сравнению с исходным уровнем через 6 нед. (n=1291)

того, некорректно сравнивать сартаны, антигипертензивное действие которых длится 24 ч и более, с представителями группы ингибиторов АПФ первого поколения, т.е. препаратами короткого действия, при использовании которых чаще наблюдается эффект первой дозы с последующим подъемом АД.

**! При лечении сартанами достигнутое снижение АД является стойким, а ускользание эффекта и развитие толерантности к этим препаратам встречаются крайне редко.**

Определенное влияние на формирование мнения об антигипертензивном эффекте препаратов может оказывать и распространенная среди пациентов практика самостоятельного прерывания терапии и ее возобновления при появлении негативных субъективных ощущений и значительном ухудшении состояния. В таких случаях при использовании препарата длительного действия (например, сартана) быстрого снижения АД не наступает, следствием же могут быть необоснованные жалобы на недостаточно выраженный антигипертензивный эффект назначенного лекарственного средства. Поэтому важными задачами врача при проведении антигипертензивной терапии, в том числе сартанами, является не только назначение препаратов в адекватных дозах, но и формирование у пациента ответственности за соблюдение рекомендаций.

**! Появление современных представителей группы БРА и результаты сравнительных клинических исследований, в которых эти препараты не только не уступали по выраженности и длительности антигипертензивного действия представителям других групп, но и превосходили их, снимает все вопросы по поводу эффективности сартанов при контроле АД. Одним из новых представителей группы сартанов является азилсартан (Эдарби), доказательная база которого включает в том числе исследования с участием пациентов, у которых не удавалось достичь эффективного контроля АД на фоне предшествующей антигипертензивной терапии с использованием наиболее широко применяемых препаратов.**

**! Каковы, на Ваш взгляд, перспективы азилсартана в области лечения АГ?**

— С учетом результатов вышеупомянутых исследований, а также данных о том, что азилсартан эффективнее снижает АД по сравнению с другими современными БРА – валсартаном и олмесартаном (рис. 1) и эталонным представителем группы ингибиторов АПФ рамиприлом (рис. 2), применение этого препарата будет предпочтительным в ситуациях, когда достижение целевых цифр АД является первоочередной, но трудновыполнимой задачей. Прежде всего следует говорить о пациентах с сахарным диабетом (СД), у которых контроль АД и эффективная органопротекция (особенно нефропротекция) являются главным условием улучшения прогноза. В этой области для сартанов накоплена хорошая доказательная база, свидетельствующая о наличии у них АД-независимых нефропротекторных эффектов.

По данным G.H. Smith и соавт. (2003), азилсартан уменьшает экскрецию белка с мочой в большей степени по сравнению с олмесартаном. Установлено, что снижение выраженности протеинурии при использовании азилсартана происходит путем нормализации давления в клубочковых капиллярах, предотвращения повреждения подоцитов и ингибирования пролиферации мезенгиальных клеток и эпителиально-мезенхимальной трансформации тубулярных клеток (K. Kusumoto, 2011).

Представляют интерес данные о том, что азилсартан в дозе 80 мг/сут способен оказывать более выраженный антигипертензивный эффект у пациентов с СД 2 типа и преддиабетом по сравнению с лицами без СД (W.B. White et al., 2012). Это тем более важно, что у пациентов с АГ и СД с течением времени возникают проблемы, связанные с резистентностью к антигипертензивной терапии. У таких больных даже использование тройной комбинации, основанной на блокаторе РАС, не всегда обеспечивает достижение целевого уровня АД.

**! Принимая во внимание наличие корреляции между степенью снижения АД и выраженностью органопротекции, азилсартан может иметь**

**преимущества у пациентов с преддиабетом и СД 2 типа.**

**! Существуют ли проблемы, связанные с безопасностью применения сартанов и, в частности, азилсартана?**

— Применение любых лекарственных средств всегда сопряжено с риском развития тех или иных побочных эффектов.

**! Сартаны – одни из наиболее безопасных антигипертензивных препаратов, что показано в клинических исследованиях, подтверждено результатами метаанализов и реальной клинической практикой.**

Сартаны лишены частого побочного эффекта ингибиторов АПФ – сухого кашля, не вызывают появления периферических отеков в отличие от

антагонистов кальция. Крайне редко при применении сартанов (как и при использовании ингибиторов АПФ) могут возникать такие побочные действия, как гиперкалиемия или повышение уровня креатинина крови на первых этапах лечения. Однако эти эффекты можно контролировать и предупреждать. Не следует назначать одновременно с сартанами антагонисты альдостерона, алискирен, дигоксин.

**! Во всех исследованиях с применением азилсартана (Эдарби) отмечены его хорошая переносимость и высокая безопасность, сопоставимая с плацебо. Учитывая особенности фармакокинетики азилсартана, этот препарат можно назначать пациентам с патологией печени, а также почек (при осуществлении соответствующего контроля).**

Таким образом, сартаны – перспективный и, к сожалению, недооцененный сегодня в Украине класс препаратов, обладающих выраженным антигипертензивным действием, а также доказанными органопротекторными эффектами. Современный представитель группы БРА азилсартан (Эдарби) может применяться в широкой когорте больных, нуждающихся в эффективном снижении АД и профилактике поражений органов-мишней. Использование азилсартана у пациентов с АГ и СД 2 типа является перспективным, учитывая его уникальные нефропротекторные свойства и возможности в снижении АД.

Подготовила Наталья Очеретяная

**Ранній та надійний**  
контроль АТ порівняно з валсартаном<sup>1</sup>

**24-годинний**  
контроль АТ<sup>2</sup>

**Більше пацієнтів досягають**  
цільового АТ<sup>3,4</sup>

**едарбі**  
азилсартан медоксоміл

**Усвідом необхідність**

1. Sica D. et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens. 2011;13:467-472. 2. White WB. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension. et al. Hypertension. 2011;57:413-420. 3. Sica D. et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens. 2011;13:467-472. 4. Bonner G. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor temipril. J Hum Hypertens. 2013 Aug;27(8):479-86.

Діюча речовина: азилсартан медоксоміл. Лікарський формат: таблетки. Фармакотерапевтична група: антагоніст ангіотензину II проміжної дії. Показання: лікування ессенціальної гіпертензії у дорослих. Побочні реакції: залежно від дозування, дієвих і надієвих речовин фармакологічного діючого агента, які виступають колективними агностичними ефектами ангіотензину II за рахунок блокади рецепторів АТ<sub>1</sub>. Фармакокінетика: біодоступність азилсартану медоксомілу 60%. Максимальна концентрація азилсартану у плазмі [C<sub>max</sub>] досягається через 1,5–3 годин, іса не впливає на біодоступність азилсартану. Під час постійного вживання може становити близько 11 годин. Відпусткують за рецептом. Повна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників для публікації в спеціалізованих виданнях, для медичних закладів і лікарів, а також для розповсюдження на семінарів, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. ТОВ «Такеда Україна»: 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 65-Г, тел.: (044) 390 0909, факс: (044) 390 2329, [www.takeda.ua](http://www.takeda.ua).



Рис. 2. Эдарби обеспечивает лучший ответ на терапию по сравнению с рамиприлом

# Спорные вопросы антитромбоцитарной терапии: классические и новые антиагреганты в лечении ОКС

**Разница в позициях классического антиагреганта клопидогреля и нового – тикагрелора в европейских и американских рекомендациях по лечению острого коронарного синдрома (ОКС) вызвала в свое время много вопросов, на которые и сегодня нет однозначных ответов. Возникновение еще большего количества вопросов обусловлено результатами анализа ключевых данных, полученных в исследовании PLATO, в котором сравнивали эффективность клопидогреля и тикагрелора у пациентов с ОКС и запланированной инвазивной стратегией ведения.**

Эти вопросы озвучил и прокомментировал в ходе украинской телеконференции, состоявшейся 24 апреля 2014 г. профессор Университета Джона Хопкинса (г. Балтимор, США), руководитель лаборатории HeartDrug™Research, советник FDA Виктор Леонидович Серебряный.

Насколько заслуживают доверия результаты исследования PLATO, демонстрирующие в целом преимущества тикагрелора перед клопидогрелем, учитывая различия в эффективности тикагрелора в зависимости от географического региона?

Анализ клинических исходов показал, что в первые 100 дней наблюдения в исследовании PLATO отсутствовала разница в частоте развития комбинированной первичной конечной точки (кардиоваскулярная смерть/инфаркт миокарда/инсульт). После этого периода у пациентов, наблюдавшихся в центрах США, отмечено неуклонное нарастание преимущества клопидогреля в отношении снижения частоты развития данного показателя (рис.). Даные, поступившие из большинства европейских клинических центров, противоречат этим результатам, демонстрируя преимущество тикагрелора после 3 недель лечения. Согласно официальной версии разницы в результатах исследования между клиническими центрами в европейских странах, с одной стороны, и центрами в США, России и Грузии – с другой, обусловлена применением различных доз ацетилсалicyловой кислоты (ACK). Однако при наличии такой корреляции разница в частоте исходов между группами тикагрелора и клопидогреля была бы обнаружена уже в первые 100 дней наблюдения. В любом случае сегодня мы не обладаем данными, убедительно доказывающими наличие связи между дозами ACK и риском развития исходов, служивших конечными точками в исследовании PLATO.

Следует также обратить внимание на тот факт, что наиболее весомый вклад в «победу» тикагрелора (46% из всех 150 благоприятных для тикагрелора конечных результатов) внесли две страны Восточной Европы – Польша и Венгрия. На мой взгляд, эта цифра не соотносится с долей пациентов, включенных в исследование в этих странах (21% от общего количества участников) (табл. 1). Таким образом, разница в результатах исследования PLATO в американских и европейских центрах является поводом для тщательного анализа полученных данных.

**Почему в исследовании PLATO зарегистрирован неправдоподобно высокий уровень общей и сосудистой смертности в группе клопидогреля?**

Уровень общей смертности в исследовании PLATO в группе клопидогреля (5,9%) крайне высок по сравнению с аналогичным показателем в других исследованиях в области лечения ОКС с применением двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ). Только в одном исследовании, CURE, можно обнаружить сопоставимое значение – 5,7%. Однако исследование CURE проводили в 1998–2000 гг., и пациенты, принимавшие в нем участие, гораздо реже по сравнению с участниками исследования PLATO получали ACK (66 против 95%), гиполипидемические препараты (25 против 90%), ингибиторы АПФ (37 против 76%). Вызывает большую настороженность ситуация, когда в столь блестящем с точки зрения интенсивности жизнеспасающей терапии исследовании PLATO уровень смертности всего на 0,2% ниже по сравнению с таким в исследовании CURE. При этом вновь возникают вопросы в связи с очевидной разницей между официальными результатами исследования и данными, полученными в центрах США (табл. 2), согласно которым средняя частота смерти от всех причин в группе клопидогреля составляет около 4%.

Эти данные соответствуют результатам, полученным при применении клопидогреля в современном исследовании TRITON-TIMI-38 в ходе оценки аналогичных конечных точек. Примечательно, что в этом исследовании различий в частоте исходов между географическими регионами не наблюдалось.

Вызывает недоверие и высокая частота случаев сосудистой смерти в группе пациентов, получавших клопидогрель в исследовании PLATO (5,1%), особенно учитывая современную мировую тенденцию к снижению этого показателя, тем более что смертность от инфарктов миокарда в этой же группе соответствовала ожидаемой – 6,9%. Таким образом, количество противоречивых данных в отношении клинических исходов в группе пациентов, принимавших клопидогрель в исследовании PLATO, слишком велико, чтобы уже сегодня делать громкие и оптимистичные заявления о преимуществах этого препарата перед классическим антиагрегантом клопидогрелем.

**Можно ли позиционировать тикагрелор как препарат выбора при первичных ЧКВ, учитывая, что в исследовании PLATO наблюдали «парадоксальную» смерть при ранних ЧКВ в группе тикагрелора (табл. 2)?**

Таблица наглядно демонстрирует, что даже согласно официальным данным исследования PLATO тикагрелор не имел преимуществ перед клопидогрелем в отношении

частоты случаев сердечно-сосудистой смерти и смерти от всех причин при раннем ЧКВ. В то же время, по данным клинических центров в США, участвовавших в исследовании, эти показатели оказались выше в группе пациентов, получавших тикагрелор в случае раннего инвазивного вмешательства. Предположительно увеличение риска смерти при раннем ЧКВ на фоне лечения тикагрелором может быть следствием резкого спазма сосудов в начале действия этого препарата, что приводит к развитию синдрома обкрадывания коронарного кровотока и возникновению дополнительной транзиторной ишемии. Возможно, данный эффект тикагрелора связан с воздействием на рецепторы адениозина A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub>, A<sub>2B</sub> и A<sub>3</sub>, которые модулируют разнонаправленные физиологические функции.

**Было ли обосновано проведение исследования PLATO после получения результатов исследований DISPERSE и DISPERSE II?**

Результаты исследования PLATO были тем более неожиданными, если учитывать, что в исследованиях второй фазы DISPERSE и DISPERSE II не было получено столь выраженного эффекта тикагрелора. Объединенные данные исследований DISPERSE и DISPERSE II свидетельствовали о том, что сосудистые исходы в группе клопидогреля были лучше по сравнению с таковыми при применении тикагрелора (за исключением частоты развития инфарктов миокарда). Например, частота возникновения тяжелой рецидивирующей ишемии составила 2,1% в группе тикагрелора и 0,9% – в группе клопидогреля, рецидивирующей ишемии – 3,3 против 2,8%, смерти – 1,95 против 1,2% соответственно.

**Доказательная база какого препарата выглядит более убедительной: классического**



В.Л. Серебряный

**антиагреганта клопидогреля или нового – тикагрелора?**

**!** Оригинальный клопидогрель (Плавикс®) – препарат, изученный в большом количестве клинических исследований, результаты которых не вызывали никаких споров и сомнений.

Клопидогрель доказал свою эффективность в лечении пациентов с ОКС с подъемом и без подъема сегмента ST, с различной тактикой ведения – инвазивной и консервативной. Этот же антиагрегант уже применялся в составе тройной антитромботической терапии в рандомизированном клиническом исследовании. Клопидогрель остается сегодня одним из наиболее эффективных антитромботических препаратов, о чем свидетельствует его выраженное влияние на такие показатели, как частота инсультов и осложнений, связанных с заболеваниями периферических артерий. Это было подтверждено и в исследовании PLATO, в котором клопидогрель оказался более эффективным по сравнению с тикагрелором в снижении частоты таких тяжелых состояний, как тромбоэмболия легочной артерии, ампутации, перемежающаяся хромота (табл. 3).

Таблица 1. Вклад первичных центров Польши и Венгрии в исследование PLATO (FDA, обзор 2010 г.)

Страна	Польша	Венгрия	Итого
Включенные пациенты (n) / доля пациентов в PLATO (%)	2666/14,33	1267/6,81	3933/21,14
Пациенты / события (n)	96/137	42/70	138/207
Случаи превосходства тикагрелора (n) / доля случаев превосходства в PLATO (%)	41/27,33	28/18,67	69/46,0

Таблица 2. Частота смертельных исходов в зависимости от региона, проведения раннего ЧКВ и антиагреганта

	В целом в исследовании PLATO		В центрах США	
	Не раннее ЧКВ	Раннее ЧКВ	Не раннее ЧКВ	Раннее ЧКВ
<b>Общая смертность</b>				
Клопидогрель	7,8%	3,7%	6,1%	2,3%
Тикагрелор	5,7%	3,6%	5,2%	4,1%
<b>Кардиоваскулярная смертность</b>				
Клопидогрель	5,8%	2,8%	3,1%	1,4%
Тикагрелор	4,6%	2,9%	4,1%	3,2%

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf

Таблица 3. Данные отчетов: частота заболеваний периферических артерий в исследовании PLATO

Исходы	Клопидогрель	Тикагрелор	Относительный риск
Периферическая ишемия	0,82%	1,05%	1,3
Ампутации	0,10%	0,14%	1,4
Тромбоэмболия легочной артерии	0,30%	0,44%	1,5
Перемежающаяся хромота	0,43%	0,56%	1,3

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda/docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf

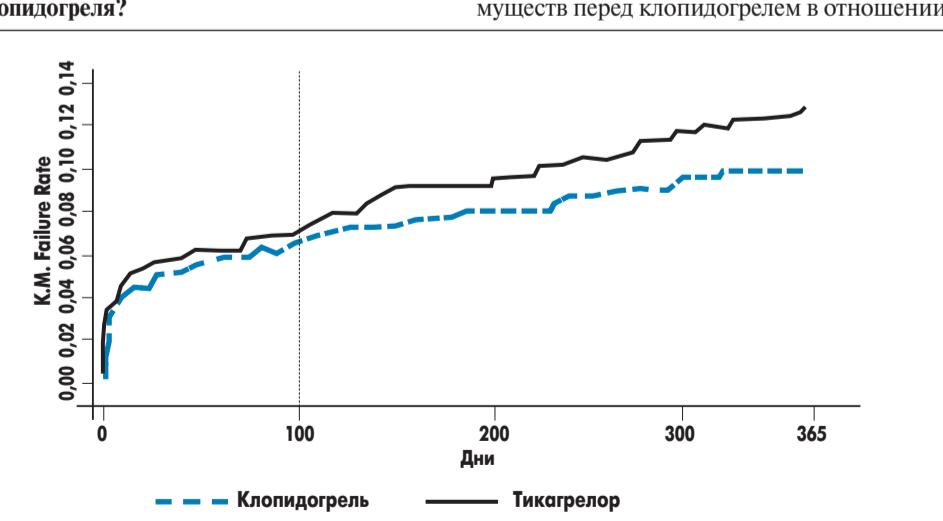


Рис. Частота первичных конечных точек (сердечно-сосудистая смерть/инфаркт миокарда/инсульт) у пациентов исследования PLATO, наблюдавшихся в центрах США

**Таблица 4. Частота развития инсультов в исследовании PLATO: тикагрелор vs клопидогрель**

Источник	Тикагрелор	Клопидогрель	Относительный риск	Значение p
PLATO*	125 (1,3%)	106 (1,14 %)	1,17	0,22
FDA CRR**	138 (1,48%)	111 (1,19%)	1,24	0,09

\* Первичная публикация результатов исследования PLATO.

\*\* Вторичный анализ результатов исследования PLATO (The FDA Ticagrelor Review of Complete response, www.accessdata.fda.gov/drugsatfda docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf

**Таблица 5. PLATO: риск смерти, развития больших кровотечений и почечной недостаточности у пациентов с КК <30 мл/мин**

Клинические исходы	Тикагрелор (n=117)	Клопидогрель (n=144)
Смерть	31 (26,5%)	34 (23,4%)
Большое кровотечение	23 (19%)	16 (11,3%)
Почечная недостаточность	12 (13,6%)	5 (5,4%)

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf

**Таблица 6. PLATO: события, связанные с внутричерепными кровотечениями**

События	Тикагрелор (n=99235)	Клопидогрель (n=9186)	Относительный риск
Крупное фатальное/жизнеугрожающее	27 (0,3%)	14 (0,15 %)	2,0
Фатальное	11 (0,12%)	1 (0,00%)	10,0
Внегоспитальное	17(0,19%)	10 (0,11%)	1,73

www.accessdata.fda.gov/drugsatfda docs/nda/2011/022433Orig1s000MedR.pdf

Заслуживает внимания и расхождение между официальными результатами исследования PLATO и данными вторичного анализа в отношении частоты развития инсультов (табл. 4).

**!** На сегодня отсутствует антитромбоцитарный препарат, который мог бы серьезно конкурировать с клопидогрелем по количеству показаний к применению и обширности доказательной базы.

Что касается тикагрелора, то в нашем распоряжении находятся только результаты исследования PLATO у пациентов с ОКС и запланированной инвазивной стратегией ведения. Безусловно, уточнение роли тикагрелора в лечении больных с ОКС требует выполнения рандомизированных клинических исследований, в ходе которых возможные клинические преимущества нового антиагреганта будут оцениваться в различных клинических ситуациях.

Всегда ли обратимый антитромбоцитарный эффект тикагрелора является его преимуществом?

На мой взгляд, обратимое антиагрегантное действие тикагрелора следует рассматривать как недостаток вследствие нефизиологичности такого эффекта. Не исключено, что обратимый антитромбоцитарный эффект тикагрелора может приводить к нарушению микроциркуляции в легких и развитию синдрома острого постинфарктного поражения легких (ОППЛ) – достаточно частого осложнения, наблюдаемого при переливаниях крови и сопряженного с риском смерти. Возможно также, что характерный побочный эффект тикагрелора – одышка, которую наблюдали также в исследовании PLATO, – является проявлением ОППЛ, следовательно, этот побочный эффект далеко не безобиден.

Несколько оправданы попытки присвоить клопидогрелью роль альтернативного антиагреганта, учитывая, что его назначение может быть более предпочтительным по сравнению с применением тикагрелора в лечении пациентов со сниженной почечной функцией, которые все чаще встречаются в практике кардиолога?

Как показал анализ результатов исследования PLATO, применение клопидогреля реже сопровождалось повышением риска смерти, развития больших кровотечений и почечной недостаточности у пациентов с клиренсом креатинина (КК) <30 мл/мин (табл. 5). С учетом частоты встречаемости больных с нарушением почечной функции клопидогрель является препаратом выбора во многих ситуациях.

Какие данные были получены в исследовании PLATO в отношении безопасности тикагрелора?

Применение тикагрелора, помимо развития диспноэ и пауз в сокращениях

желудочек сердца, было сопряжено с более высоким по сравнению с использованием клопидогреля риском возникновения гипекомии у мужчин, внутричерепных кровотечений, брадикардии, острых психозов и других неблагоприятных эффектов. Отдельного внимания заслуживают данные вторичного анализа частоты событий, связанных с внутричерепными кровотечениями в исследовании PLATO (табл. 6).

По моему мнению, необходимость длительного приема антитромбоцитарных препаратов и перечисленные побочные явления должны стать поводом для тщательной оценки врачом всех рисков, прежде чем сделать выбор в пользу второго компонента ДАТ.

В целом анализ доказательной базы клопидогреля (Плавикс®) и тикагрелора позволяет сделать следующие выводы.

**!** Клопидогрель (Плавикс®) остается препаратом первой линии в лечении ОКС.

- Прием клопидогреля в нагрузочной дозе 300-600 мг/сут и ежедневной поддерживающей 75 мг/сут в течение 12 мес является доказательно обоснованным режимом применения с целью снижения сердечно-сосудистого риска у пациентов с ОКС.

- Разрабатываемые необратимые антитромбоцитарные препараты будут иметь шанс заменить клопидогрель при условии формирования убедительной обширной доказательной базы и получения доказательства наличия у них более избирательного и безопасного профиля действия.

- Концепция «обратимого эффекта» антиагрегантов является предметом серьезного обсуждения.

- На сегодня актуальной проблемой при использовании более сильных антиагрегантов является увеличение риска развития кровотечений, который в реальной клинической практике часто превышает риск возникновения инфаркта миокарда.

- Важным условием получения достоверных результатов в клинических рандомизированных исследованиях является полное отделение спонсоров от процесса мониторирования первичных центров.

Профессор В.Л. Серебряный в ходе выступления отметил, что все перечисленные факты лишний раз подтверждают известную установку: международные клинические руководства, призванные формировать правильные представления о том, как необходимо лечить пациентов с тем или иным заболеванием, носят рекомендательный характер, тогда как неотъемлемое право врача в рамках существующих стандартов – отдавать предпочтение препарату с неопровергнутой доказательной базой, эффективность и безопасность которого подтверждена многолетней клинической практикой.

Подготовила Наталья Очеретяная

*Передплата з будь-якого місяця!  
У кожному відділенні «Укрпошти»!  
За передплатними індексами:*

**Здоров'я України®**

**«МЕДИЧНА ГАЗЕТА  
«ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ – ХХІ СТОРІЧЧЯ»**

**35272**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«КАРДІОЛОГІЯ, РЕВМАТОЛОГІЯ, КАРДІОХІРУРГІЯ»**

**37639**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПУЛЬМОНОЛОГІЯ, АЛЕРГОЛОГІЯ, РИНОЛАРИНГОЛОГІЯ»**

**37631**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«НЕВРОЛОГІЯ, ПСИХІАТРІЯ, ПСИХОТЕРАПІЯ»**

**37633**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ДІАБЕТОЛОГІЯ, ТИРЕОЇДОЛОГІЯ, МЕТАБОЛІЧНІ РОЗЛАДИ»**

**37632**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ОНКОЛОГІЯ, ГЕМАТОЛОГІЯ, ХІМІОТЕРАПІЯ»**

**37634**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР «ГАСТРОЕНТЕРОЛОГІЯ,  
ГЕПАТОЛОГІЯ, КОЛОПРОКТОЛОГІЯ»**

**37635**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ПЕДІАТРІЯ»**

**37638**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«ХІРУРГІЯ, ОРТОПЕДІЯ, ТРАВМАТОЛОГІЯ»**

**49561**

**ТЕМАТИЧНИЙ НОМЕР  
«АКУШЕРСТВО, ГІНЕКОЛОГІЯ, РЕПРОДУКТОЛОГІЯ»**

**89326**

**НАШ САЙТ:  
*www.health-ua.com***

*Архів номерів  
«Медичної газети  
«Здоров'я України»  
з 2003 року*



**О.Й. Жарінов**, д.м.н., професор, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

# Частота серцевих скорочень і лікування серцевої недостатності

Серцеве скорочення є мовою, яку обирає організм для спілкування з лікарем.

Роберто Феррарі

**Тахікардія у хворих із серцевою недостатністю (СН) – наслідок симпатичної активізації, зумовленої нездатністю серця забезпечити кровопостачання життєво важливих органів. У коротчакасній перспективі це важливий механізм підтримання серцевого викиду та компенсації кровообігу, у довготривалій – фактор, який асоціюється з прогресуванням хвороби і водночас – приваблива мішень для терапевтичних втручань. Збільшення частоти серцевих скорочень (ЧСС) є незалежним предиктором ризику захворюваності і смерті від серцево-судинних причин. У пацієнтів зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) і збереженим синусовим ритмом (СР) показник ЧСС >70 за хвилину свідчить про значуще збільшення ризику смерті. З іншого боку, в багатьох дослідженнях, здійснених переважно у 80-90-х роках минулого століття, зниження ЧСС асоціювалося із зменшенням смертності у післяінфарктних пацієнтів. Очевидно, саме корекцією тахікардії визначалися переваги бета-блокаторів (ББ), порівняно з антагоністами кальцію та іншими засобами вторинної профілактики ішемічної хвороби серця (ІХС), які не впливали на ЧСС.**

Втім, визнання ролі ЧСС як предиктора підвищення ризику далеко не завжди свідчить про обов'язкове зниження ризику та покращення перебігу СН у разі зменшення ЧСС. По-перше, тахікардія у багатьох пацієнтів є одним із найважливіших механізмів компенсації порушень гемодинаміки, і її надто швидке усунення може спричинити виражену гіпотензію та відповідну клінічну симптоматику. По-друге, у багатьох випадках СН асоціюється не з тахі-, а з брадикардією, і для компенсації порушень гемодинаміки достатньо підвищити ЧСС шляхом імплантації штучного водія ритму. По-третє, поки що немає переконливих доказів того, що зниження ЧСС має сприятливі наслідки при вихідній нормальній ЧСС. Урешті-решт, існують приклади того, як успішна профілактика серцево-судинних ускладнень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією без супутньої ІХС досягається, незважаючи на збільшення (!) ЧСС, що зумовлено застосуванням більш ефективних та безпечних, ніж бета-блокатори разом з діуретиками, засобів для зниження артеріального тиску. І навіть очевидні, на перший погляд, результати великих контролюваних досліджень препаратів, здатних зменшувати ЧСС у пацієнтів з СН, потребують дуже обережної інтерпретації для адекватного впровадження у клінічну практику.

## Ритм серця та ефективність бета-блокаторів

Бета-блокатори протягом останніх 15 років стали «наріжним каменем» лікування СН. Застосування ББ стало одним із ключових факторів покращення прогнозу пацієнтів з СН, зокрема запобігання декомпенсації кровообігу і раптовій серцевій смерті. За співвідношенням вартості та ефективності, ступенем відносного зниження смертності ББ не мають рівних серед сучасних засобів лікування СН. У рекомендаціях з лікування СН детально визначено стандарти практичного використання ББ при СН. Ефект ББ значною мірою зумовлений саме зниженням ЧСС. Зокрема, результати нещодавно здійснених досліджень свідчать, що підвищення ФВ ЛШ на фоні застосування карведилолу на 60% визначається зниженням ЧСС, на 30% – безпосередньо покращенням скоротливості міокарда, деякою мірою – зниженням системного судинного опору. Крім ефектів ББ на ЧСС, цим препаратам притаманна здатність коригувати силу скорочення серцевих волокон, запобігати серцевим аритміям, пригнічувати утворення реніну, проліферацію гладком'язових клітин, знижувати системний опір судин.

Як не дивно, після завершення останніх контролюваних досліджень «за лаштунками» узгоджених настанов залишаються

чимало невирішених питань щодо залежності ефекту ББ від ритму серця, вихідної ЧСС, ступеня зниження і досягнутої на фоні лікування ЧСС, а також дози препарату. Причому висновки, які можна зробити на підставі ретроспективного аналізу результатів деяких «klassичних» досліджень із застосуванням ББ при СН, є зовсім не очевидними і не повністю узгоджуються з чинними рекомендаціями.

Насамперед ефект ББ практично не залежить від вихідної ЧСС. За даними ретроспективного аналізу дослідження CIBIS II, значуще покращення прогнозу виживання на фоні використання бісопрололу було досягнуте у пацієнтів з вихідною ЧСС менше 73 (але більше 60 за хвилину), 73-84 і більше 84 за хвилину. Але досить довго не було відповіді на питання, чи відрізняється ефект ББ у хворих із СР і фібріляцією передсердь (ФП). Наголосимо, що в чинних рекомендаціях цей аспект узагалі не згадується в переліку факторів, які впливають на вибір і швидкість титрування дози ББ. Він має особливу важливу значення, оскільки ФП наявна не менше ніж у 30-40% пацієнтів із застійною СН. У хворих із СР з або без СН вища ЧСС асоціюється з гіршими наслідками. У цьому випадку зниження ЧСС препаратами з групи ББ є важливою передумовою забезпечення їх сприятливого ефекту. Натомість у пацієнтів з ФП, серед яких чимало хворих з СН, доказів сприятливого впливу зниження ЧСС на наслідки поки що недостатньо. Не випадково в чинних настановах з лікування ФП препарати з групи ББ рекомендовані для контролю ЧСС, але не покращення прогнозу виживання пацієнтів. Із цим положенням цілком узгоджується нещодавно опубліковані дані дослідження CHARM, у якому у хворих з СН і ФП тахісистолія не була предиктором погіршення прогнозу виживання, на відміну від пацієнтів зі збереженим СР. У хворих з ФП іншими можуть бути як пороговий показник ЧСС, так і цільові рівні ЧСС на фоні лікування. Більше того, при використанні різних засобів, здатних знижувати ЧСС у пацієнтів зі збереженим СР і ФП, потрібно зважати на інші (окрім зниження ЧСС) механізми впливу застосовуваних препаратів, які можуть мати вирішальне значення при визначені оптимальних терапевтичних засобів.

У всіх дослідженнях, які дали підстави для рекомендацій щодо призначення ББ при СН, було чимало пацієнтів з ФП. З іншого боку, окремих досліджень ефективності ББ при поєднанні СН і ФП поки що не здійснювали. Відтак, основним джерелом інформації щодо залежності ефекту ББ від фонового ритму серця є ретроспективні аналізи підгруп хворих з ФП у великих контролюваних дослідженнях.

В опублікованому на початку 2013 року метааналізіз узагальнено результати використання ББ у 8680 пацієнтів з СН, включених у добре відомі дослідження CIBIS II (у ньому досліджували ефективність бісопрололу), MERIT-HF (метопролол CR/XL), US Carvedilol (карведилол) і SENIORS (небіволол). Серед них у 1677 (19,3%) на момент початку дослідження було зареєстровано ФП. Групи хворих із СР і ФП порівняли за основними демографічними та клінічними параметрами, такими як вік, стать, фонові хвороби серця, ФВ ЛШ, рівень артеріального тиску, частота застосування базисних засобів лікування СН. Особливостями групи пацієнтів з ФП були дещо більша вихідна ЧСС (у дослідженнях, які увійшли до метааналізу, – різниця від 2 до 9 ударів за хвилину порівняно з хворими із СР), а також приблизно удвічі більша частота використання дігоксіну. Досягнуті дози ББ, а також ступінь абсолютної та відносного зниження ЧСС на фоні терапії значуще не відрізнялися. За таких обставин у пацієнтів із вихідним СР у трьох із чотирьох досліджень, включених у метааналіз (крім дослідження SENIORS із застосуванням небівололу), спостерігали значуще покращення прогнозу виживання під впливом ББ (у середньому на 37%). Натомість у хворих з вихідною ФП прогноз у середньому покращився усього на 14%, причому цей результат не був статистично значущим. Кількість госпіталізацій від серцево-судинних причин у пацієнтів із СР зменшилася на 42%, тоді як у хворих з ФП – навіть збільшилася на 11%.

Отримані у пацієнтів з ФП цілком несподівані результати, незважаючи на ретроспективний характер аналізу, безумовно, потребують серйозного обговорення, адже на їх підставі може виникнути сумнів щодо доцільності застосування ББ у хворих з СН і ФП. Насамперед потрібно зважати на різні механізми впливу ББ на ЧСС у пацієнтів із СР і ФП, слабший вплив ББ на ЧСС під час навантаження у хворих з ФП. При використанні ББ у пацієнтів з СН і ФП спостерігали більш виражене зниження артеріального тиску, ніж у хворих з СР. Не виключено, що через втрату систоли передсердь та нерегулярність скорочення шлуночків пацієнти з ФП потребують більшої ЧСС для підтримання адекватного серцевого викиду, і ця залежність може посилюватися у хворих з СН. Можна також припустити, що у пацієнтів з ФП більший вплив на прогноз виживання мають інші, аніж ЧСС, визначальні фактори. Однак, хоча хворі з ФП, особливо її постійною формою, характеризуються більш вираженими проявами СН, про що свідчить більший відсоток пацієнтів із клапанною хворобою серця, СН IV функціонального



О.Й. Жарінов

класу (ФК) за NYHA, а також використання дігоксіну, у дослідженні CIBIS II не спостерігали відмінностей виживання пацієнтів з СР і ФП, які отримували плацебо.

Очевидно, у хворих з ФП можуть відрізнятися критерії ефективності ББ. Якщо для пацієнта з СР досягнута ЧСС є надійним критерієм наявності чи відсутності ефекту препарату, то при ФП говорить про цільову ЧСС можна з великими застереженнями. Варто лише згадати дослідження RACE II, у якому надто «агресивне» зниження ЧСС у стабільних пацієнтів з ФП (<80 порівняно з <110 за хвилину) не супроводжувалося покращенням перебігу хвороби та прогнозу виживання. Натомість вихідна ЧСС у «стабілізованих» пацієнтів з СН, яких включали в дослідження з використанням ББ, уже була <90 за хвилину.

Досить довго цільовою для хворих з ФП вважали ЧСС 60-80 за хвилину у спокій і 90-115 за хвилину при помірному фізичному навантаженні. Але від самого початку експерти, які займалися створенням клінічних рекомендацій з лікування ФП, висловлювали сумніві з природи визначення єдиного для всіх пацієнтів цільового рівня ЧСС. Практичний досвід свідчить, що оптимальна ЧСС залежить від вихідної, і у разі більш вираженої вихідної тахісистолії (що характерно для хворих з декомпенсованою СН) оптимальна ЧСС, напевно, є вищою. Як наслідок, у доказовій медицині з'явилися нові терміни – «м'який» (менше 110) і «жорсткий» (менше 80) контроль ЧСС. У деяких роботах, як, наприклад, в оглядовому дослідженні RealiseAF, окремо аналізували ефективність лікування ФП за обома зазначеними критеріями. З огляду на результати дослідження RACE II у рекомендаціях 2010 року підхід до визначення оптимальної ЧСС було змінено. На думку європейських експертів, оптимальна ЧСС залежить від динаміки симптомів, пов'язаних з аритмією. Якщо досягнутий показник ЧСС <110 за хвилину супроводжується зникненням симптомів, результат терапії можна вважати задовільним. Натоміст у разі збереження частого серцевиття та інших симптомів варто продовжити титрування доз застосовуваних раніше препаратів (насамперед – ББ), щоб досягнути рівня ЧСС, при якому стан пацієнта покращиться.

Очевидно, відсутність доказів покращення прогнозу виживання хворих з СН у метааналізі не може бути підставою для відмови від застосування ББ у пацієнтів з СН і ФП. Адже виникає зустрічне питання: а за допомогою чого можна зменшити ЧСС при тахісистолічній формі ФП після стабілізації стану гемодинаміки? Виходячи з існуючих рекомендацій, при базисній терапії блокаторами ренін-ангіотензинової системи в поєднанні з антагоністами альдостерону й діуретиками (яка нерідко сама сприяє корекції тахікардії завдяки зменшенню нейрогуморальної

активації) немає альтернативи додаванню ББ. Якщо для компенсації стану у пацієнтів з СН і зниженою ФВ ЛШ були застосовані серцеві глікозиди, потрібно додати препарат із групи ББ, спробувати здійснити титрування його дози й паралельно розглянути можливість відміні дігоксину. Урешті-решт, якщо тахісистолія зберігається на фоні невеликих доз ББ при стабільній гемодинаміці, чому б не спробувати продовжити титрування ББ для подальшого зниження ЧСС?

Загалом у клінічній практиці існує низка простих критеріїв, від яких залежить вибір першого засобу контролю ЧСС у хворих з СН. Питання про призначення серцевих глікозидів від самого початку лікування можна розглядати при декомпенсації кровообігу у пацієнтів з гіпотензією, зниженою ФВ ЛШ, постійною ФП або бажаному переході пароксимальної чи перистистуючої ФП у постійну, коли немає супутніх небезпечних для життя шлуночкових аритмій. Щоправда, під час оцінки доцільності застосування серцевих глікозидів потрібно зважати на нещодавно оприлюднені дані ретроспективного аналізу дослідження AFFIRM про підвищення смертності хворих з ФП (незалежно від наявності СН), які отримували дігоксин. Втім, при здійсненні іншого ретроспективного аналізу з порівнянням результатів у підібраних (propensity-matched) групах пацієнтів з подібними характеристиками, які отримували чи не отримували дігоксин, негативного впливу препарату на виживання хворих не було виявлено. Інтерпретація цих результатів потребує обережності, оскільки досить жорсткі завдання щодо контролю ЧСС у згаданому дослідженні (менше 80 за хвилину) визначали «агресивний» підхід до застосування дігоксина, що могло збільшити ризик глікозидної інтоксикації. Очевидно, вони більше свідчать про недоцільність використання дігоксина як базисного засобу контролю ЧСС у якості монотерапії. З іншого боку, низькі дози дігоксина (переважно до 0,125-0,25 мг/добу) можуть і далі застосовуватися в доповнення до ББ, оскільки сприяють зменшенню ЧСС через посилення вагусної активності.

Безумовно, у переважної більшості пацієнтів з СН основним засобом зменшення ЧСС залишається ББ, які слід призначати в доповнення до блокаторів ренін-ангіотензинової системи. Аргументами на користь використання ББ є еуволемія, відсутність симптомної гіпотензії, збережений СР, наявність супутніх шлуночкових аритмій. Наголосимо, що зазначені критерії є лише орієнтиром, не охоплюють усі клінічні ситуації і не заперечують можливості одночасного застосування ББ і серцевих глікозидів. Зміни ЧСС є одним із найчутливіших критеріїв ефективності використання ББ. У разі неефективності медикаментозної терапії у пацієнтів з СН і тахісистолічною ФП можливо також розглянути доцільність катетерної ablляції атріовентрикулярного вузла з імплантациєю кардіостимулатора, краще – бівентрикулярного.

### Частота серцевих скорочень і цільові дози бета-блокаторів

Це одне суперечливе питання, тісно пов'язане із забезпеченням зниження ЧСС, – визначення оптимальної дози ББ. У європейських рекомендаціях чітко визначені початкова та цільова дози чотирьох препаратів з групи ББ: бісопрололу, карведилолу, метопрололу CR/XL і небівололу. Наприклад, для бісопрололу діапазон доз становить від 1,25 до 10 мг, для карведилолу – від 3,125 до 50-100 мг на добу. Титрування дози ББ до цільової або максимальної переносимої визначено як одну з передумов для реалізації сприятливого впливу цих препаратів на

перебіг СН і прогноз виживання хворих. Причому ефект ББ у пацієнтів з СН і зниженою ФВ ЛШ тісно пов'язаний із ступенем зниження ЧСС.

У мегадослідженні COMET було доведено вищу ефективність одного представника групи ББ (карведилолу) порівняно з іншим (метопрололу тартратом), і одна з найпоширеніших версій щодо пояснення цього результату полягала в тому, що при титруванні карведилолу дослідники більшою мірою наблизилися до цільової дози препарату, і було досягнуто дещо істотніше зниження ЧСС порівняно з метопрололом. Однак переваги карведилолу підтверджувалися в різних підгрупах пацієнтів, у тому числі 600 хворих з ФП. За відсутності чітких доказів впливу зменшення ЧСС на прогноз такий результат може більше відображати специфічні переваги карведилолу порівняно з метопрололом.

Аналіз даних дослідження COMET дозволив уявлення про зміни ЧСС у пацієнтів з СН. Значущий вплив на прогноз виживання в цьому дослідженні мав рівень ЧСС, досягнутий через 4 міс після початку лікування ББ: якщо він перевищував 68 за хвилину, смертність була суттєво більшою порівняно з рівнем 68 і нижче. Досягнення через 4 міс вищої дози ББ асоціювалося зі зниженням ризику смерті порівняно з пацієнтами, у яких доза препарату залишилася низькою (очевидно, через більш виражені прояви СН, гіпотензію і неможливість титрування ББ до вищої дози). З іншого боку, і серед хворих, які отримували лікування низькими дозами, і при успішному титруванні ББ до цільових доз результати були кращими у групі карведилолу порівняно з групою метопрололу, тобто вони визначалися і досягнутою дозою (а відтак – тяжкістю СН), і застосованим препаратом.

За даними ретроспективного аналізу дослідження CIBIS II, прогноз пацієнтів з СН залежав від вихідної ЧСС, а також від ступеня зниження ЧСС на фоні лікування бісопрололом. Втім, сприятливий ефект на показник виживання хворих з СН був більш відчутним при використанні помірних та високих доз ББ, але спостерігався незалежно від дози, досягнутої при титруванні. Цікаво, що ступінь зниження ЧСС був подібним у пацієнтів, які отримували низькі, помірні та високі дози бісопрололу (у середньому відповідно на 9, 10 і 11 ударів за хвилину, відмінності незначущі). У дослідженні MERIT-HF виживання на фоні застосування метопрололу CR/XL покращилося у випадку використання і низької (<100 мг), і високої ( $\geq 100$  мг/добу) дози препарату.

Наведені дані дають підстави припускати, що сприятливий ефект ББ у пацієнтів з СН пояснюється не лише зниженням ЧСС, а й іншими механізмами. Очевидно, такі результати свідчать на користь обов'язкового призначення ББ та індивідуалізованого визначення його оптимальної дози залежно від переносимості препарату, його впливу на рівень артеріального тиску і ЧСС. Втім, вони не суперечать існуючим рекомендаціям щодо доцільності титрування дози ББ до цільової або максимальної переносимої. Варто зважати й на те, що в клінічній практиці середній вік пацієнтів є переважно більшим, ніж у контрольованих дослідженнях, і частіше спостерігаються супутні хвороби, які обмежують можливості досягнення цільової дози ББ.

### Івабрадин чи титрування доз бета-блокаторів?

Серед засобів, які можуть бути рекомендовані окремим категоріям пацієнтів з СН, найбільшу увагу останнім часом привертає івабрадин – препарат, який зменшує ЧСС у хворих з СР шляхом блокади каналів If у синусовому вузлі.

У європейських рекомендаціях зазначено, що питання про призначення івабрадину може розглядатися з метою зменшення кількості госпіталізацій у пацієнтів з СН, СР і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ , ЧСС  $\geq 70$  за хвилину і симптомами СН (II-IV ФК за NYHA), які зберігаються, незважаючи на терапію ББ, інгібіторами ангіотензинпреверторювального ферменту (ІАПФ) (або сартанами) й антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів (клас рекомендацій IIa, рівень доказів B). Важливий нюанс полягає в тому, що ББ слід призначати в оптимальних (визначених з позиції доказової медицини) або максимально переносимих дозах (якщо оптимальні дози не досягаються). Крім того, івабрадин може бути корисним для зменшення ризику госпіталізацій, спричинених СН, у хворих з аналогічними характеристиками та непереносимістю ББ (в доповнення до ІАПФ і антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів). Втім, ця рекомендація є недостатньо переконливою (клас рекомендацій IIb) і базується винятково на думці експертів (рівень доказів C).

Підставою для використання івабрадину при СН стали результати дослідження SHIFT (2010) за участю 6588 пацієнтів з СН II-IV ФК за NYHA, ЧСС  $\geq 70$  за хвилину і ФВ ЛШ  $\leq 35\%$ . Хворих рандомізували в групу івабрадину (титрування до максимальної дози 7,5 мг двічі на добу) або плацебо. Важливо зазначити, що включені в дослідження пацієнти отримували сучасне багатокомпонентне базисне лікування СН: діуретичні засоби (84% хворих), дігоксин (22%), ІАПФ (79%), сартани (14%), ББ (90%) та антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (60%). Медіана тривалості спостереження становила 23 міс. Кількість випадків смерті або госпіталізацій унаслідок СН зменшилася на фоні застосування івабрадину на 18% ( $p < 0,0001$ ), причому цей ефект був насамперед досягнутий завдяки запобіганню госпіталізаціям, спричиненим СН (зменшення на 26%). На фоні використання івабрадину дещо покращилися показники функції ЛШ і якості життя пацієнтів. Найпоширенішим, але водночас очікуваним побічним ефектом івабрадину стала симптомна брадикардія, яка виникла у 5% хворих порівняно з 1% у групі плацебо ( $p < 0,0001$ ). Зорові побічні ефекти (фосфени) спостерігалися у 3% пацієнтів, які отримували івабрадин, і в 1% – у групі плацебо ( $p < 0,0001$ ).

Вагомим обмеженням дослідження SHIFT стало те, що серед його учасників лише у 26% хворих івабрадин призначали після досягнення оптимальних доз ББ. Таким чином, у 74% пацієнтів цільові дози ББ не були досягнуті, а це, у свою чергу, суттєво вплинуло на отримані результати. Значуще зменшення ймовірності первинної кінцевої точки (смерть від серцево-судинних причин або госпіталізація внаслідок СН) спостерігалося лише у хворих, які отримували ББ в дозі менше 50% від цільової. Сприятливий ефект лікування зменшувався в міру збільшення дози ББ. Зокрема, ймовірність первинного виходу знижилася на 29% у пацієнтів, які не отримували ББ ( $p = 0,012$ ), на 26% – якщо доза ББ становила менше 25% від цільової ( $p = 0,007$ ), на 19% – у разі прийому дози ББ  $\geq 25\%$ , але  $< 50\%$  від цільової ( $p = 0,029$ ), на 12% – при фоновій дозі ББ приблизно 50%, але менше 100% від цільової ( $p = 0,193$ ) і, врешті-решт, не змінилася у хворих, у яких була досягнута цільова доза ББ (співвідношення ризику 0,99,  $p = 0,913$ ). Водночас, як і в раніше згаданих дослідженнях ефективності ББ, здатність застосованих препаратів сприятливо впливати на прогноз виживання пацієнтів залежала від ступеня зниження ЧСС на фоні лікування.

За умови використання і, зокрема, титрування ББ згідно з чинними рекомендаціями результати дослідження SHIFT можуть бути корисними для лікування чітко окресленої, але досить обмеженої категорії хворих з СН. У клінічній практиці призначення івабрадину стало насамперед реальною альтернативою для пацієнтів з тяжкою СН, вираженою дисфункциєю ЛШ, збереженим СР і супутньою гіпотензією. За таких клінічних характеристик титрування дози ББ (найчастіше – карведилолу) може виявлятися проблематичним, оскільки нерідко асоціюється з подальшим зниженням артеріального тиску. Безумовно, можливість застосування івабрадину в доповнення до ББ або окремо потрібно розглядати за наявності відносних протипоказань до терапії ББ, таких як бронхіальна обструкція, часті епізоди гіпоглікемії на фоні інсульнотерапії, хронічна втома, нездовільна переносимість навіть найменших доз ББ. Результати дослідження SHIFT свідчать, що призначення івабрадину сприяє покращенню перебігу СН у хворих, у яких лікування низькими дозами ББ не забезпечило адекватного зниження ЧСС, а титрування ББ асоціюється з гіпотензією або іншими побічними ефектами. В інших клінічних ситуаціях немає жодних підстав відмовлятися від традиційного титрування доз ББ, найчутливішим мірим ефективності яких є саме зниження ЧСС. Наголосимо, що для ББ, на відміну від івабрадину, існують беззаперечні докази антиаритмічної дії, наявності ефекту первинної профілактики ФП і, що найважливіше, здатності зменшувати ймовірність раптової серцевої смерті – безпосередньою причини смерті майже половини пацієнтів з СН. Зазначені ефекти значною мірою залежать від ступеня вираження блокади адренергічних рецепторів, а досягнення бажаного зниження ЧСС є найочікуванішим свідченням оптимальності застосованої дози ББ. Таким чином, добре відомі переваги ББ, насамперед антиаритмічні ефекти і здатність запобігати раптовій серцевій смерті, не можуть бути реалізовані при передчасному припиненні титрування або відмові від призначення цих препаратів.

### Підсумки

Існуюча доказова база свідчить про можливі відмінності ролі ЧСС як предиктора серцево-судинної захворюваності і смертності та підходів до визначення цільових рівнів ЧСС у пацієнтів з СН на фоні СР і ФП. Ретроспективні дані дозволяють припускати також залежність ефективності ББ від фонового ритму серця. Незважаючи на це, і у разі збереженого СР, і при ФП ББ зберігають ключове місце серед засобів зниження ЧСС, які можуть бути застосовані з метою модифікації перебігу та прогнозу виживання у пацієнтів з СН. Аналіз результатів контролюваних досліджень вказує на те, що сприятливий вплив ББ на «жорсткі» кінцеві точки забезпечується незалежно від дози, досягнутої при систематичному титруванні цих препаратів. Цей факт жодною мірою не суперечить існуючим рекомендаціям щодо доцільності індивідуалізованого титрування дози ББ до цільової або максимальної переносимої, яке асоціюється в контролюваних дослідженнях з кращим прогнозом виживання хворих з СН. Саме з цих позицій потрібно визначати сучасне місце івабрадину як засобу контролю ЧСС у частині пацієнтів з СН і СР: як додаткового при неможливості досягнення цільової дози ББ і як альтернативного – за наявності протипоказань до призначення останнього.

Список літератури знаходиться в редакції.

Статтю надруковано в скороченні.

Серцева недостатність, № 1, 2014 р.

# На стыке диагнозов и подходов: пациенты с артериальной гипертензией и сахарным диабетом

**28-30 мая в г. Одессе состоялась научно-практическая конференция «Медико-социальные проблемы артериальной гипертензии в Украине». Ведущие эксперты в области кардиологии обсудили современные подходы к повышению эффективности терапии артериальной гипертензии (АГ) у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа.**

В ходе своего выступления руководитель отдела симптоматических артериальных гипертензий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, доктор медицинских наук, профессор Юрий Николаевич Сиренко подчеркнул следующее:



Ю.Н. Сиренко

суточного профиля АД. По данным суточного мониторирования АД, у 2/3 пациентов с АГ и СД 2 типа отсутствует физиологическое снижение АД в ночное время или даже наблюдается его повышение. Также для этих больных характерен высокий риск поражения органов-мишеней. По данным исследования СТАТУС, гипертрофия левого желудочка выявляется у 87% больных с АГ и СД 2 типа, а микро- и макроальбуминурия – у 89%. Таким образом, большинство пациентов с АГ и СД 2 типа уже имеют повреждения сердца и почек. Сочетание АГ с СД 2 типа приводит к резкому повышению риска почечных, сердечно-сосудистых осложнений и смерти. Так, согласно статистике, у больных с наличием и АГ, и СД в 3 раза чаще возникают ишемическая болезнь сердца и сердечная недостаточность и в 2 раза чаще развивается инсульт, чем у пациентов с диабетом без АГ.

К основным принципам лечения АГ у больных с СД 2 типа относят изменение образа жизни, снижение АД до целевых значений (менее 140/85 мм рт. ст. согласно Европейским рекомендациям по лечению АГ 2013 г.) и лечение сопутствующих факторов риска (нормализация

уровня гликемии, назначение гиполипидемической и антиагрегантной терапии). Учитывая существующие сложности с достижением контроля АД, больные с СД 2 типа с самого начала лечения нуждаются в назначении комбинированной антигипертензивной терапии. Именно старт с комбинированной терапии обеспечивает наиболее выраженное снижение АД и наименьшее количество побочных эффектов, чем последовательная замена препаратов или исходное назначение монотерапии с дальнейшим переходом на комбинацию. Хотя все антигипертензивные препараты могут быть использованы, целесообразно включать в терапию лекарственные средства, ингибирующие ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА). Оптимальным для больных с АГ и СД 2 типа является назначение комбинации ИАПФ с тиазидоподобным диуретиком (класс доказательности В; исследование ADVANCE).

ADVANCE – самое крупное исследование с участием больных СД 2 типа (n=11 140), которое было специально спланировано для оценки эффективности антигипертензивной терапии у пациентов с СД 2 типа. Поэтому результаты исследования ADVANCE имеют высшую степень достоверности и научной ценности. В нем оценивали влияние фиксированной комбинации периндоприла/индапамида (Нолипрела форте) на риск микро- и макрососудистых заболеваний у больных СД 2 типа. При этом, Нолипрел forte или плацебо назначали в дополнение к сахароснижающим, антигипертензивным, гиполипидемическим и антиагрегантным препаратам. В исследовании ADVANCE впервые у больных с СД 2 типа было достигнуто одновременное снижение риска почечных событий и общей и сердечно-сосудистой смертности на 14 и 18% соответственно (рис. 1). И такой результат был получен благодаря оригинальной комбинации периндоприл/индапамида (Нолипрел forte). Важно отметить, что результаты исследования ADVANCE отличаются от результатов других исследований у больных СД: в других современных исследованиях с применением ИАПФ или БРА уменьшение числа новых случаев микроальбуминурии у больных СД 2 типа не сопровождалось достоверным снижением общей смертности.

С чем же связаны полученные в исследовании ADVANCE результаты? Это эффект снижения уровня АД или уникальные свойства комбинации периндоприл/индапамида?

Безусловно, есть влияние снижения АД до уровня 135/75 мм рт. ст., но не только. Одним из возможных объяснений результатов, полученных в исследовании ADVANCE, может быть влияние оригинальной фиксированной комбинации периндоприл/индапамида (Нолипрел forte) на микроциркуляцию. Известно,



Рис. 1. Снижение риска почечных событий и сердечно-сосудистой и общей смертности при приеме Нолипрела forte в исследовании ADVANCE

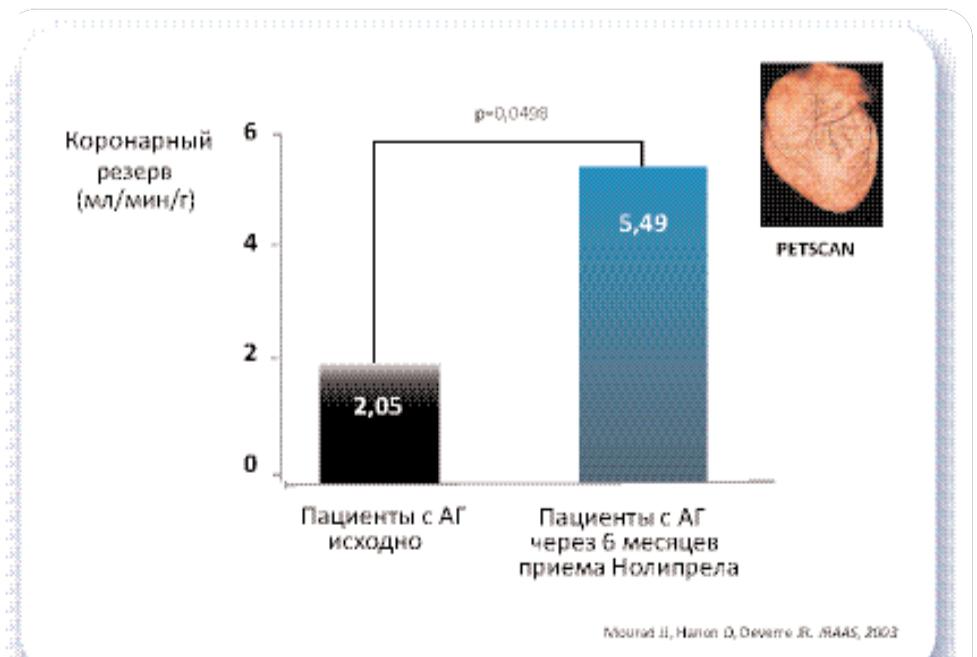
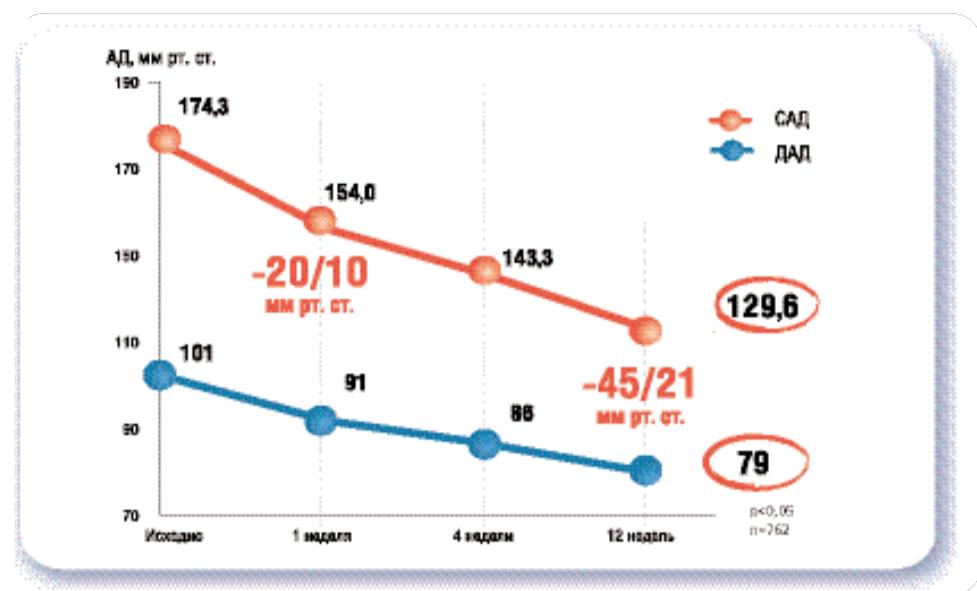


Рис. 2. Влияние терапии Нолипрелом на коронарный кровоток в исследовании PETSCAN



**Рис. 3. Динамика АД у больных АГ и СД 2 типа на фоне терапии Нолипрелом Би-форте в исследовании ПРАКТИК**

By

что микроциркуляция значительно нарушена у больных АГ и СД. У этих пациентов наблюдается такое явление, как «рарефикация» — обеднение капиллярной сетки и уменьшение количества функционирующих капилляров, что приводит к уменьшению перфузии тканей и раннему развитию ишемии и поражения органов-мишней. Доказанным фактом является способность оригинальной комбинации периндоприл/индапамид восстанавливать количество функционирующих капилляров в тканях и улучшать микроциркуляцию в сердце, почках и других органах-мишениях. В исследовании, выполненном Debbabi и соавт., было показано, что у 50 пациентов, нормализовавших АД с помощью Нолипрела форте и Нолипрела Би-форте, количество функционирующих капилляров в 1  $\text{мм}^2$  достоверно выше, чем у больных с АГ. В то время, как прием другой антигипертензивной терапии не показал достоверных изменений в количестве капилляров. Улучшение микроциркуляции в сердце при приеме Нолипрела было подтверждено с помощью позитронно-эмиссионной томографии. В этом исследовании коронарный резерв у больных с АГ увеличился с 2,05 до 5,49 в течение 6 мес терапии Нолипрелом (рис. 2).

Возможно, что такое свойство Нолипрела восстанавливать количество функционирующих капилляров и улучшать микроциркуляцию, по мнению экспертов, могло обеспечить позитивные результаты исследования ADVANCE.

 Учитывая доказанную эффективность комбинации периндоприл/индапамида (Нолипрел форте) в снижении риска почечных событий и сердечно-сосудистой смертности, в Украине было инициировано открытое исследование ПРАКТИК. Его целью было оценить эффективность данной комбинации в условиях реальной клинической практики Украины. В исследовании приняли участие 762 пациента с АГ и СД 2 типа. Средний уровень АД на момент включения у них составил 174/101 мм рт. ст., несмотря на то что 94% больных уже получали какую-либо антигипертензивную терапию. Всех пациентов перевели на прием комбинации периндоприл

10 мг/индапамид 2,5 мг (Нолипрел Би-форте). Через 12 недель терапии уровень АД эффективно снизился в среднем на 44,7/21,2 мм рт. ст. от исходных показателей, и 74,8% участников достигли уровня АД менее 140/90 мм рт. ст (рис. 3). Цифры АД, достигнутые на фоне терапии, были близкими к значению достигнутого уровня АД в исследовании ADVANCE.

Таким образом, украинское многоцентровое исследование ПРАКТИК подтвердило преимущества рутинного назначения фиксированной комбинации Нолипрела Би-форте, а именно его высокую антигипертензивную эффективность и хорошую переносимость. Важно, что данный препарат назначался практическими врачами-кардиологами поликлиник, что говорит о возможности его безопасного и эффективного использования у широкого круга пациентов с АГ и СД 2 типа.

**Итак, оригинальная фиксированная комбинация периндоприл/индапамид (Нолипрел форте) полностью удовлетворяет потребности пациентов с АГ и СД 2 типа – эффективно снижает АД до нормальных значений, действует 24 ч, а также доказала свою эффективность в снижении риска почечных событий вместе с достоверным снижением сердечно-сосудистой и общей смертности.**

Подготовил **Игорь Кравченко**



І.В. Давидова

Современная концепция патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС) претерпела ряд существенных изменений за последнее десятилетие.

**Ирина Владимировна Давыдова, член Ассоциации кардиологов Украины, кандидат медицинских наук (кафедра кардиологии Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев),** поделилась взглядом на эволюцию представлений о подходах к лечению пациентов с ИБС.

— Еще в 2006 г. в рекомендациях ESC по лечению пациентов со стабильной стенокардией в качестве основного фактора развития ишемии миокарда рассматривался атеросклероз коронарных артерий. В то же время кардиальной патологии, связанной с отсутствием обструктивного атеросклеротического поражения коронарных артерий, внимание в данном документе не уделялось вовсе. Основным патогенетическим механизмом формирования ишемии представлялось несоответствие между увеличением потребности миокарда в кислороде и недостатком его поступления в кардиомиоциты. В связи с этим вектор выбора препаратов и методов терапии был смешен в направлении лекарственных средств, точкой приложения которых служили коронарные сосуды (J. Abrams, 2005).

Однако результаты ряда исследований явно указывали на несоответствие между выраженной степенью стеноза коронарных артерий и частотой жалоб на приступы стенокардии. Так, G. Sambuceti в 2005 г. продемонстрировал, что тяжесть симптомов ИБС не зависит от степени стеноза коронарной артерии, также как и сам стеноз не всегда сопровождается возникновением жалоб на приступы стенокардии (Enos, 1953; McNamara, 1971; Baroldi, 1998).

Анализ накопленных данных послужил толчком для пересмотра взглядов на механизмы развития ИБС, в связи с чем в обновленных рекомендациях ESC (2013) было указано, что клинические проявления ИБС связаны с различными механизмами, включающими как атеросклеротическую обструкцию коронарных сосудов, фокальный или диффузный вазоспазм, микрососудистую дисфункцию, так и ряд других факторов, которые могут действовать вместе или по отдельности.

**Таким образом, независимо от причины возникновения (стеноз коронарных артерий, воспаление, тромбоз, вазоспазм, нарушения в микроциркуляторном русле, эндоцелиальная дисфункция) ишемия всегда затрагивает кардиомиоцит.**

Недостаточное поступление кислорода в кардиомиоцит приводит к дефициту энергии, т. е. снижению синтеза АТФ. Итак, сегодня приоритет в отношении патогенеза ишемии сместился с несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой к дисбалансу между потребностью клеток сердца в энергии и ее недостаточной продукцией в кардиомиоцитах.

**Известно, что при гипоксии уменьшение продукции АТФ приводит к снижению сократительной способности миокарда и нарушению работы ионных насосов. Эти изменения лежат в основе возникновения болевых приступов, эпизодов нарушений ритма, уменьшения фракции выброса левого желудочка.**

Учитывая данные особенности, основной путь оптимизации терапии пациентов с ИБС должен преследовать две главные цели: **снизить потребность миокарда в энергии, что достигается за счет применения антиангиальных препаратов гемодинамического действия (β-адреноблокаторов, ивабрадина, блокаторов кальциевых каналов), и увеличить синтез АТФ в кардиомиоците, что можно достичь только с Предукталом MR (J.C. Kaski, 2012).**

# Патогенетические подходы к терапии ИБС: эволюция взглядов

Именно поэтому истинным патогенетическим лечением пациентов с ИБС является Предуктал® MR (оригинальный триметазидина дигидрохлорид\*, «Серье»).

Согласно данным клинических исследований, проведенных с оригинальным триметазидином, Предуктал® MR защищает миокард от ишемического повреждения, уменьшая дефицит энергии в кардиомиоците за счет увеличения выработки АТФ на 33%. Это сопровождается уменьшением перегрузки клеток кальцием, снижается выраженность клеточного ацидоза, препятствует повреждению мембран и предотвращает гибель кардиомиоцитов. А клиническим эквивалентом являются уменьшение количества болевых приступов, улучшение сократимости миокарда на фоне терапии с Предукталом MR.

Накопленная база клинических исследований, проведенных с Предукталом и Предукталом MR, явилась основанием для их внесения в перечень лекарственных средств, рекомендованных ESC, Американской ассоциацией сердца (АНА) и Ассоциацией кардиологов Украины для лечения пациентов со стабильной ИБС.

Исторически, в процессе поиска путей оптимизации терапии пациентов с ИБС, было апробировано огромное количество различных терапевтических схем. В частности, ранее рассматривалось добавление к β-адреноблокатору второго антиангинального препарата гемодинамического действия (например, пролонгированного нитрата или антагониста кальция), однако целесообразность такого подхода не подтвердилась. Об этом убедительно свидетельствуют результаты исследования TIBET (Fox, 1996), в котором приняли участие 608 пациентов со стабильной стенокардией, получавших атенолол, нифедипин или их комбинацию. В итоге время до начала приступа стенокардии и время до депрессии сегмента ST >1 мм на фоне проведения теста с физической нагрузкой оказалось сопоставимым в группах моно- и комбинированной терапии.

Показательным явилось исследование группы A.P. Michaelidis и соавт. (1997), которые непосредственно сравнили эффективность сочетания Предуктала с β-адреноблокатором по сравнению с комбинацией β-адреноблокатора и пролонгированного нитрата. Ретроспективно мы понимаем, что именно данное исследование было одним из первых, в котором как раз тестирулась новая концепция терапии ИБС. А именно, будет ли эффективнее сочетание двух принципиально разных по влиянию на патогенез ИБС препаратов, один из которых снижает потребность миокарда в энергии (β-адреноблокатор), а другой способен увеличить синтез АТФ в кардиомиоците (Предуктал® MR).

**Было доказано, что комбинация Предуктала с β-адреноблокатором достоверно в 2 раза эффективнее в отношении редукции частоты приступов стенокардии, чем добавление нитрата (63 против 31% соответственно).**

Эта же концепция тестирулась в условиях реальной клинической практики. Так K. Makolkin и соавт. (2004) доказали, что включение Предуктала MR в обычную схему антиангинальной терапии позволяет добиться уменьшения количества приступов стенокардии в 2 раза спустя 2 мес лечения и в 3 раза — через 3 мес от момента назначения лечения, независимо от предыдущей терапии.

Дальнейшие исследования в этом направлении только добавляли клинически значимые доказательства эффективности подобного патогенетического подхода к терапии ИБС. Вот несколько примеров: Fragasso et al. (2006) установили, что назначение оригинального триметазидина к текущей терапии способствует улучшению переносимости пациентами физической нагрузки, а Y. Gunes et al. (2009) продемонстрировали улучшение показателей фракции выброса левого желудочка спустя 3 мес лечения Предукталом.

Безусловно, практический интерес вызывал вопрос, насколько такой патогенетический подход к терапии ИБС и защита миокарда от ишемического

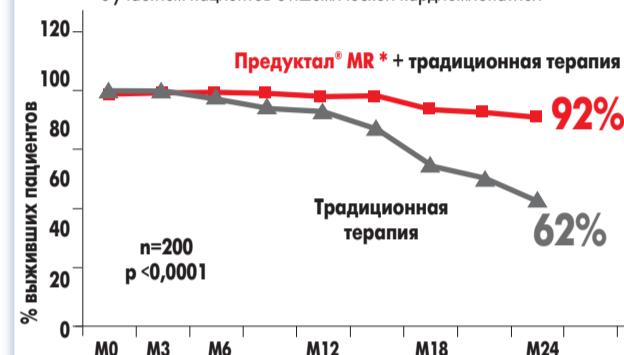
повреждения с Предукталом MR в сочетании с гемодинамическим подходом способны повлиять на выживаемость пациентов с ИБС.

Приведу также всего несколько доказательств жизнеспасшающих преимуществ Предуктала MR.

Широко цитируемое исследование группы El-Kady и соавт. (Am J Cardiovasc Drugs 2005; 5 (4): 271-278) показало, что через 2 года были живы 92% пациентов с ишемической кардиомиопатией, получавших Предуктал® к традиционной терапии, а в группе традиционного лечения — только 62% (рис.).

Рис. Предуктал® MR\* улучшает выживаемость больных: исследование El-Kady

Рандомизированное, плацебо-контролируемое 24-месячное исследование с участием пациентов с ишемической кардиомиопатией



\* Усовершенствованная и единственная сейчас форма оригинального триметазидина, изучавшегося в исследовании.

El-Kady T, El-Sabban K, El-Gabaly M, et al. Am J Cardiovasc Drugs.

В исследовании METRO (S. Lyengar, G. Rosano (2009) включение оригинального триметазидина в стандартную схему лечения пациентов со стабильной ИБС на 64% увеличивало 6-месячную выживаемость после перенесенного инфаркта миокарда. Повышение выживаемости пациентов на фоне длительной терапии оригинальным триметазидином подтверждалось и в ходе анализа данных реестра KAMIR, согласно которому добавление оригинального триметазидина на 69% снижало число пациентов, достигающих комбинированной конечной точки (смерть от всех причин, нефатальный инфаркт миокарда, необходимость повторной реваскуляризации).

В 2013 г. Fragasso и соавт. удалось получить крайне обнадеживающие результаты, согласно которым применение Предуктала MR\* в комбинации со стандартной схемой терапии у 669 пациентов (фракция выброса левого желудочка <45%, II-IV функциональный класс сердечной недостаточности) ассоциировалось со снижением смертности вследствие кардиоваскулярных причин на 8% и общей смертности на 11%.

В целом Предуктал® MR подтвердил свою высокую клиническую эффективность в отношении уменьшения частоты симптомов стенокардии, улучшения переносимости физической нагрузки (35 исследований; n=19 028), сократительной функции сердца (17 исследований; n=855) и прогноза заболевания (4 исследования; n=2031).

**Таким образом, Предуктал® MR является истинным патогенетическим лечением всех пациентов с ИБС (со стабильной стенокардией; на фоне сахарного диабета, дисфункции левого желудочка; лиц пожилого возраста; перенесших инфаркт миокарда, реваскуляризацию, аортокоронарное шунтирование), способствующим быстрому и эффективному уменьшению выраженности и частоты возникновения симптомов заболевания, улучшению сократительной функции сердца, качества жизни и выживаемости больных ИБС.**

Подготовил Антон Пройдак

\* В настоящее время в Украине оригинальный триметазидин зарегистрирован как Предуктал MR (р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01). Биоэквивалентность Предуктала и Предуктала MR доказана, представлена и подтверждена в процессе регистрации.

# ПРЕДУКТАЛ® MR

Триметазидин 35 мг

Таблетки с модифицированным высвобождением

1 таблетка утром,  
1 таблетка вечером



## 1 таблетка утром + 1 таблетка вечером

1. ESC guidelines on the management of stable angina pectoris. Eur Heart J. 2013. doi:10.1093/eurheartj/eht296.

**ПРЕДУКТАЛ® MR (PREDUCTAL® MR).** Состав: 1 таблетка с модифицированным высвобождением содержит 35 мг триметазидина дигидрохлорида. Фармакотерапевтическая группа: кардиологические средства. Триметазидин. ATC C01 E B15. Показания: взрослым триметазидин показан для симптоматического лечения стабильной стенокардии при условии недостаточной эффективности или непереносимости антиангинальных препаратов первой линии. Противопоказания: повышенная чувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному компоненту препарата; болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, трепор, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные нарушения; тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин). Способ применения и дозы: 1 таблетка (35 мг) два раза в сутки во время еды. Препарат принимают перворано утром и вечером. После 3 месяцев лечения необходимо оценить его результаты, в случае отсутствия эффекта триметазидин следует отменить. Пациентам с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–60 мл/мин) рекомендовано принимать 1 табл. в сутки во время завтрака. Особенности применения: препарат не следует применять для купирования приступов стенокардии. Его не следует назначать при нестабильной стенокардии или инфаркте миокарда как первую терапию на догоспитальном этапе или в первые дни госпитализации. В случае возникновения приступа нестабильной стенокардии на фоне текущей терапии необходимо пересмотреть состояние пациента и провести коррекцию лечения (медикаментозную терапию и рассмотреть возможность реваскуляризации). Триметазидин может вызывать или усиливать симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц), которые следует регулярно проверять, особенно у пациентов пожилого возраста. Возможны падения, связанные с неустойчивостью походки или артериальной гипотензией, особенно у пациентов, получающих антигипертензивное лечение. Взаимодействия\*. Фертильность\*. Беременность\*. Не рекомендуется. Кормление грудью\*. Не рекомендуется. Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортными средствами или работе с др. механизмами\*: зафиксированы случаи головокружения и сонливости, которые могут влиять на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Побочные эффекты. Часто: головокружение, головная боль, боль в абдоминальной области, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, высыпания, суд, крапивница, астения. Редко: пальпитация, экстрасистолия, тахикардия, артериальная гипотензия, ортостатическая гипотензия, которая может сопровождаться недомоганием, головокружением или падением, особенно у пациентов, принимающих антигипертензивные препараты, покраснение лица. Частота неизвестна: симптомы паркинсонизма (тремор, акинезия, гипертонус мышц, неустойчивость походки, синдром «беспокойных ног» и другие двигательные расстройства, имеющие отношение к вышеупомянутому), которые обычно проходят после прекращения лечения; нарушения сна (бессонница, сонливость), запор, острая генерализованная экзантематозная пустулезная сыпь, агионевротический отек, агранулоцитоз, тромбоцитопения, тромбоцитопеническая пурпуря, гепатит. Передозировка\*. Фармакологические свойства\*: благодаря сохранению энергетического метаболизма в клетках в условиях гипоксии или ишемии триметазидин предотвращает уменьшение содержания АТФ внутри клетки, обеспечивая тем самым надлежащее функционирование ионных насосов и трансмембранных натрий-калиевого тока при сохранении клеточного гомеостаза. Категория отпуска: по рецепту врача.

\*Детальную информацию смотрите в полной инструкции по медицинскому применению Предуктала® MR (Р/с МЗ Украины № UA/3704/02/01, приказ МЗ Украины №213 от 28.03.12 с внесенными изменениями согласно приказа МЗ Украины № 528 от 29.07.14). Информация для размещения в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

ООО «Серьве Украина»: 01054, Киев, ул. Воровского, 24, Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 490-34-40. [www.servier.ua](http://www.servier.ua)



С.М. Стаднік, к.м.н., Військово-медичний клінічний центр Західного регіону, м. Львів

# Тромболітична терапія при гострому інфаркті міокарда: економія часу = збереження міокарда

Поки є хвороба, буде не тільки страх, а й надія.

Семюел Батлер



С.М. Стаднік

**Незважаючи на певні успіхи в лікуванні гострого інфаркту міокарда (ІМ) у більшості індустріальних країн, ця патологія залишається в списку провідних причин захворюваності та смертності. Згідно із статистичними даними, частота гострого ІМ серед чоловіків віком понад 40 років коливається в різних регіонах світу від 2 до 6 на 1000 населення. Заходженість гострим ІМ у США становить 1,5 млн осіб на рік, дестабілізація ішемічної хвороби серця (ІХС) є причиною щорічної смерті приблизно 500 тис. людей. Показник смертності внаслідок дестабілізації ІХС в Україні становить 707 на 100 тис. населення [7].**

Найбільш ефективними та патогенетично обґрунтованими методами лікування гострого ІМ є тромболітична терапія (ТЛТ) та коронарна ангіопластика. Цілодобова екстремна ангіопластика в Україні проводиться тільки в декількох медичних центрах великих міст, тому цей метод лікування практично не впливає на статистику результатів захворювання в цілому по країні. Здавалося б, ТЛТ, що вимагає значно менших фінансових та організаційних витрат, необхідно проводити всюди, але навіть вона виконується далеко не в усіх медичних установах через низку обставин. До основних з них слід віднести недостатню забезпеченість лікарськими засобами з даними спрямованістю дії, присутністю низки іноді фатальних ускладнень, що виникають на тлі її проведення, та, звичайно ж, методичним супроводом оптимального підбору власне фібринолітиків вкупе з іншими антиротромботичними засобами. Саме тому досі актуальні вирішення завдань подальшого удосконалення методик та впровадження тромболізу в практичну охорону здоров'я [1, 3].

Розвиток гострого коронарного синдрому, у тому числі ІМ, відбувається у переважній більшості випадків у результаті розриву атеросклеротичної бляшки або ерозії ендотелію на ній. Атеросклероз коронарних артерій можна розглядати як доброкісне захворювання, оскільки його повільне прогресування супроводжується розвитком колатералей та за відсутності коронарного тромбозу не створює великої небезпеки для життя людини [14]. Абсолютна більшість випадків (до 75%) зумовлена розривом бляшки з розпадом [13]. Внутрішньосудинний тромбоз на місці ушкодження ендотелію визначає клінічний варіант більшості ускладнень ІХС (нестабільна стенокардія, ІМ, раптова смерть) [11, 22]. Первінний тромб утворює «тромбоцитарна пробка», яка є основою для формування фібринового згустка, що викликає оклюзію коронарної артерії.

При оклюзуючому тромбі зазвичай розвивається гостре ушкодження міокарда з підйомом сегмента ST на ЕКГ. У випадках неповної оклюзії коронарної артерії, а також швидкого самовільного, медикаментозного або механічного відновлення прохідності артерії інфаркту вдається запобігти або розвивається дрібновогнищевий ІМ. При цьому формується гострий коронарний синдром без підйому ST [8, 25].

Доведена роль активації симпатичної нервової системи у патогенезі гострого ІМ (ІМ відбувається найчастіше

вранці, особливо у першу годину після пробудження [17], при емоційному стресі [15], фізичному навантаженні [23], при похолоданні [19]) сприяла розробці технології успішного застосування β-блокаторів для вторинної профілактики ІМ, препаратів, які не мають вираженої протитромботичної дії.

Тромботичний процес при ІМ, як правило, зазнає зміни, що призводять до коронарної оклюзії з епізодами міокардіальної ішемії та вірогідним спонтанним коронарним відкриттям, за рахунок виділення вазоактивних продуктів анаеробного гліколізу [4]. При цьому частота рецидивів ІМ упродовж госпітального періоду у хворих після спонтанної реперфузії коронарної артерії вища, завдяки, можливо, високому тромбогенному потенціалу крові, що реалізується у дисеміновані з основного тромбу тромботичні вогнища мікроциркуляторного русла міокарда, або виснаженням плазмінової активності. Таким чином, у хворих із спонтанною реперфузією більш гостро стає проблема профілактики реоклюзії коронарної артерії [9, 24].

Основою ефективного лікування хворих з гострим ІМ з елевацією зубця ST є найбільш швидке відновлення кровотоку та кардіоваскулярна стабілізація. Відновлення антеградного кровотоку є не самоціллю, а засобом для того, щоб зупинити процес некрозу й відновити життєздатний міокард, який до реперфузії знаходиться у стані ішемії і ушкодження, і тим самим обмежити остаточний розмір ІМ. Якщо реканалізація коронарної артерії і реперфузія міокарда завершуються до початку незворотного ушкодження, некроз не відбувається, але триває депресія міокардіальної функції на рівні енергетичного обміну клітин. Для опису постішемічної дисфункциї міокарда без некрозу, яка є тимчасовою та мінає після стабілізації енергетичного клітинного потенціалу, був запропонований термін «оглушений міокард» [2, 20].

Максимальна ефективність лікування обмежується «терапевтичним вікном» у 2-3 години від початку появи клінічних симптомів, потім вірогідність позитивного результату рівномірно знижується з часом. За даними Е.І. Чазова (2010), середній час від моменту розвитку симптомів до госпіталізації становить 4 год 28 хв, з них 53 хв – це час від приїзду швидкої допомоги до доставки пацієнта у стаціонар. Статистика часу виклику швидкої допомоги при виникненні серцевого нападу по регіонах України коливається від 50 хв до 10,5 год.

Відомо, що ефективність ТЛТ знижується з часом у параболічній залежності: чим раніше вдається провести лікування, тим більше шансів на рятування життя пацієнта. Нижче представлені критичні тимчасові параметри успішності інтенсивної терапії гострого ІМ (рис. 1) [16].

Відновлення коронарного кровотоку упродовж перших 2 год захворювання здатне навіть запобігти розвитку великовогнищевого некрозу міокарда, що отримало називу «абортований інфаркт». Зменшення часу від початку ангінозного нападу до введення тромболітика є реальною можливістю поліпшення прогнозу захворювання та зменшення летальності. Тому найбільш ефективний шлях – проведення ТЛТ на догоспітальному етапі.

Відомо, що спонтанний тромболізис в інфарктзалежній коронарній артерії трапляється приблизно у 25% хворих, тому тільки у цих пацієнтів можна розраховувати на успіх проведення комбінованої терапії без застосування тромболітичних препаратів або первинного

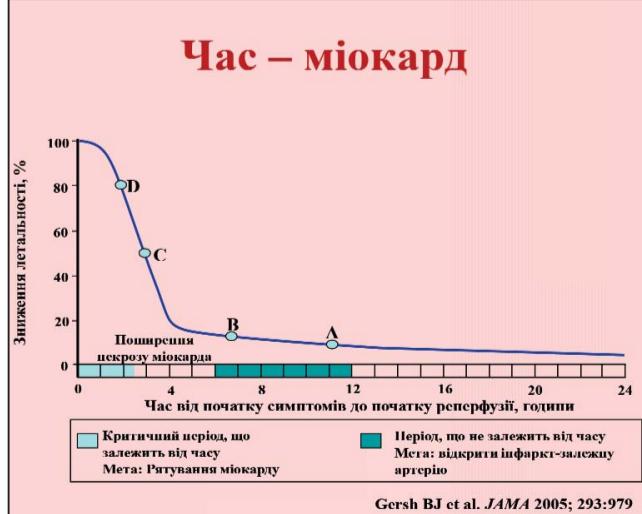


Рис. 1. Критичні тимчасові параметри успішності інтенсивної терапії гострого ІМ

черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ). У хворих гострим ІМ невідкладні реперфузійні заходи (медикаментозний тромболізис або ЧКВ) є фундаментальними складовими лікувальної стратегії [5, 6, 18].

Прихильники первинного ЧКВ стверджують, що за ефективністю відновлення адекватного кровотоку в оклузій артерії цей метод забезпечує кращі показники зі зниженням летальності та частоти реінфарктів без ризику внутрішньочерепного крововиливу. Проте застосування ЧКВ як золотого стандарту лікування хворих з гострим ІМ нині неможливо через досить тривалу затримку в часі до початку операції. Саме цей факт і визначає переважну прихильність до стратегії медикаментозного тромболізу. Існує велика різниця у наданні медичної допомоги в різних регіонах України. Очевидно, що у віддалених і великих за територією регіонах з відносно невеликим населенням та малим числом великих населених пунктів, широко впровадити у практику ЧКВ як спосіб вибору лікування гострого ІМ надзвичайно важко. Виходить, що є дуже значущі резерви з поліпшення показників якості лікування хворих з гострим ІМ. У великих містах необхідно збільшувати кількість спеціалізованих ангіоірургічних відділень, а в невеликих містах і сільській місцевості активно впроваджувати ТЛТ як єдиний можливий на сьогодні високоефективний метод лікування гострого ІМ [12].

ТЛТ має практично глобальний доступ і зазвичай виконується з невеликою затримкою часу. ТЛТ можна провести у будь-якій лікувальній установі, навіть не терапевтичного профілю, де діагностований гострий ІМ. Важливою перевагою ТЛТ є можливість штучно розширити терапевтичне вікно гострого ІМ за рахунок догоспітального тромболізу. Головною перевагою догоспітального тромболізу порівняно з початком терапії у стаціонарі є виграна у часі [21].

Багаточисельними клінічними дослідженнями встановлено, що результати раннього початку ТЛТ на догоспітальному етапі зіставні за ефективністю з ЧКВ. Переваги перенесення початку ТЛТ на догоспітальний етап були показані у багатоцентрових рандомізованих клінічних дослідженнях ще 1993 (EMIP) і 1994 року (GREAT). Згідно з даними, отриманими в ході дослідження CAPTIM (2003), результати раннього початку ТЛТ на догоспітальному етапі зіставні за ефективністю з результатами прямої ангіопластики та перевершують результати терапії, розпочатої у стаціонарі. У дослідженні CAPTIM та інших дослідженнях було показано, що відносно смертності ранній (ідеально – невідкладний догоспітальний) тромболізис у межах перших 2 год після виникнення симптомів гострого ІМ за ефективністю перевершує ЧКВ. Проведення догоспітального тромболізу дозволяє досягти істотного зниження летальності, а також частоти розвитку постінфарктної стенокардії без істотного впливу на частоту розвитку рецидивів ІМ і появи ознак серцевої недостатності [10].

**Клінічний випадок 1.** Хворий С., 67 років, раптово відчув стискаючий біль за грудиною, пітливість, відчуття оніміння рук, загальну слабість, що виникли під час фізичного навантаження. За медичною допомогою не звертався, приймав самостійно диклофенак, молсидомін – без суттєвого ефекту. Викликав швидку допомогу, лікарем якої діагностовано гострий коронарний синдром з елевацією сегмента S-T. На ЕКГ (рис. 2) встановлено хвилю Парді у відведеннях II, III, aVF на 6 мм, депресію сегмента S-T у відведеннях I, aVL, V1-6 (реципрокні зміни).

Прийнято рішення про проведення догоспітально-го тромболізу тенектеплазою. Препарат уведено через 30 хв від початку ангінозного нападу. Після ТЛТ

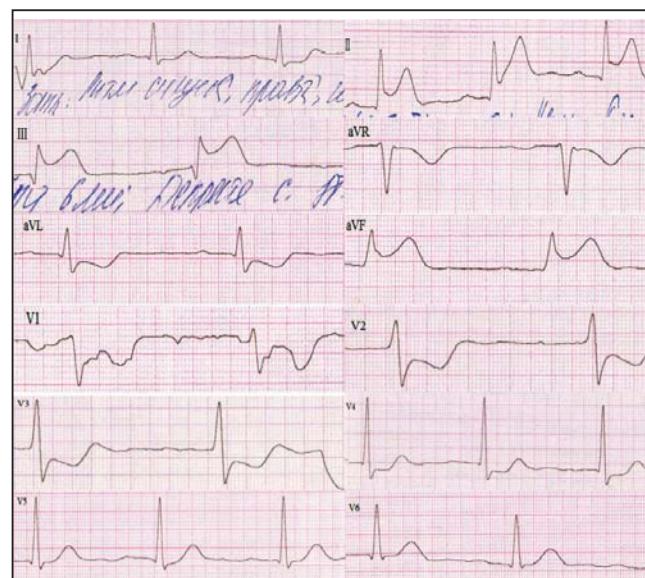


Рис. 2. ЕКГ хворого С. до проведення ТЛТ

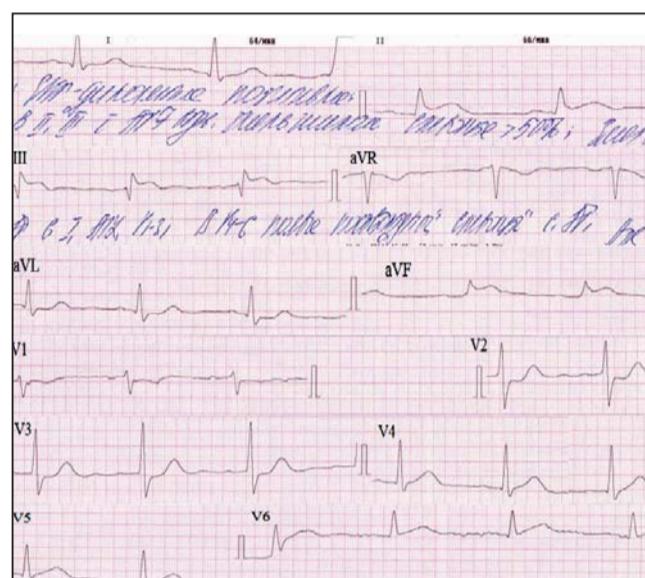


Рис. 3. ЕКГ хворого С. після проведення ТЛТ

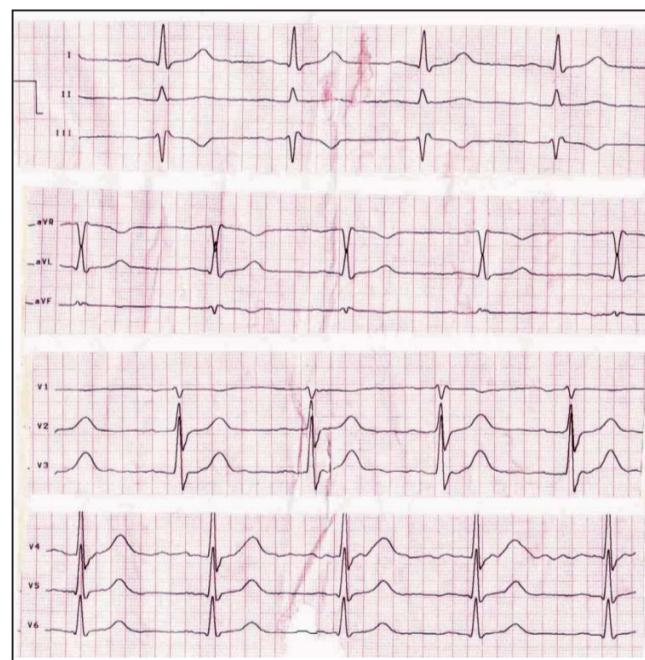


Рис. 4. ЕКГ хворого С. на другу добу після ТЛТ

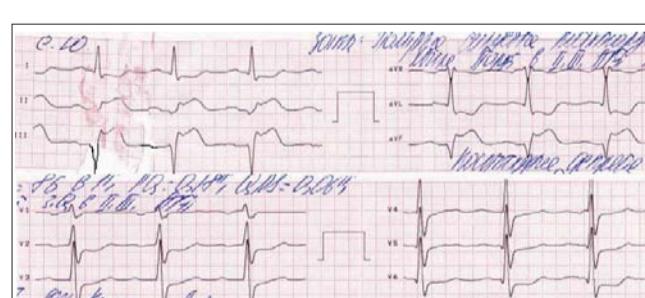


Рис. 5. ЕКГ хворого Д. при поступленні у клініку

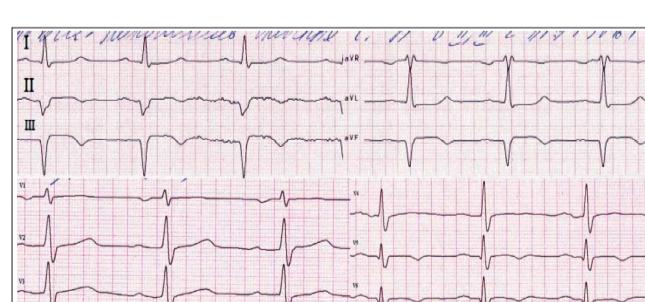


Рис. 6. ЕКГ хворого Д. після проведення ТЛТ

регресував ангінозний біль, відзначено позитивну динаміку на ЕКГ (рис. 3): у відведеннях II, III, aVF зменшилась елевация сегмента S-T ( $>50\%$ ), зменшилась депресія сегмента S-T у відведеннях I, aVL, V1-3.

Доставлений у кардіологічну клініку Військово-медичного клінічного центру Західного регіону через 2 год після появи скарг. При поступленні у стаціонар ангінозний біль не турбував, зберігалась загальна слабість. AT – 140/80 мм рт. ст., пульс – 68/хв, задовільних властивостей. Тони серця ослаблені, ритмічні. Над легенями дихання везикулярне, хрипів немає. Частота дихання 18/хв. Печінка не збільшена. Периферичних набряків немає.

За лабораторними даними – лейкоцитоз  $13,1 \times 10^9/\text{л}$ , незначне підвищення рівня кардіомаркерів (КФК – 329,9, КФК-МВ – 32,8).

Хворому встановлено діагноз: ІХС – гострий задньодіафрагмальний ІМ без патологічного зубця Q.

Призначена терапія згідно із сучасними рекомендаціями з лікування гострого ІМ: нітрати пролонгованої дії, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, статини, антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати.

На ЕКГ в першу добу після проведення ТЛТ відзначено позитивну динаміку у вигляді наближення сегмента S-T у відведеннях II, III, aVF, V<sub>4-6</sub> до ізолінії, формування від'ємних коронарних зубців T у відведеннях II, III, aVF, формування комплексу rSr у відведеннях III i aVF (рис. 4).

Інфаркт задньої стінки лівого шлуночка верифікований ехокардіографією: виявлені зони гіпокінезії задньодіафрагмальної ділянки лівого шлуночка при збереженні систолічній функції лівого шлуночка (фракція викиду – 47%).

Упродовж усього часу перебування у клініці загальний стан залишався стабільним, ангінозний біль не рецидивував, показники гемодинаміки були в межах індивідуальної норми. Розширення рухового режиму переносив добре. На 21-й день хворий виписаний у задовільному стані.

**Клінічний випадок 2.** Хворий Д., 66 років, самостійно звернувся у клініку через 4 год після появи інтенсивного пекучого болю за грудиною. Біль такого характеру з'явився вперше, без видимої причини, супроводжувався відчуттям оніміння лівої руки та ірадіацією під ліву лопатку, загальною слабкістю, пітливістю. В анамнезі – ІХС та гіпертонічна хвороба близько 10 років.

Об'єктивно: стан пацієнта розцінювався як тяжкий. Аускультивно дихання везикулярне, хрипи не вислуховуються. Частота дихання 18/хв. Тони серця ослаблені, ритмічні. Пульс 90/хв. AT 170/100 мм рт. ст. Живіт звичайних розмірів, м'який, не болючий. Печінка не збільшена. Симптомом Пастернацького негативний з обох боків. Периферичні набряків відсутні.

На ЕКГ (при поступленні): ритм синусовий, правильний, патологічний зубець Q та елевация сегмента S-T у відведеннях II-III, aVF до 5 мм, реципрокна депресія у відведеннях I, aVL, V<sub>2-6</sub> (рис. 5).

На підставі клініко-електрокардіографічних даних встановлено діагноз: ІХС – гострий трансмуральний задній ІМ.

Через 4 год 20 хв від моменту появи ангінозного болю, пацієнту проведений тромболізис стрептокіназою 1,5 млн ОД у вигляді внутрішньовенної інфузії упродовж 60 хв. Під час ТЛТ мав місце епізод артеріальної гіпотензії, що вимагало переведення хворого на інфузію допаміну в мікродозах. Після завершення ТЛТ хворого переведено на добову інфузію гепарину.

У результаті проведеної терапії вдалося усунути болювий синдром. Динаміка ЕКГ підтвердила ефективність проведеного тромболізу. На ЕКГ встановлено зменшення елевації сегмента S-T у відведеннях II, III, aVF  $>50\%$ , формування негативного коронарного зубця T у відведеннях II, III, aVF, V<sub>5-6</sub> (рис. 6).

У цей період за лабораторними даними спостерігалася гіперферментемія (КФК – 2768,4, КФК-МВ – 330,5, ЛДГ – 896 з поступовим зниженням у динаміці); лейкоцитоз  $12,8 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофілоз із зрушеним формулюванням відповідно до динаміки. Інфаркт задньої стінки лівого шлуночка верифікований ехокардіографією: виявлені зони гіпокінезії задньобокової та задньодіафрагмальної ділянок лівого шлуночка при зниженні систолічній функції лівого шлуночка (фракція викиду – 40%).

Хворий отримував нітрати пролонгованої дії, інгібітори АПФ, бета-адреноблокатори, антитромбоцитарні препарати, статини. Неважаючи на терапію, що проводилась, у хворого мали місце епізоди ангінозного болю, які розцінювалися як рання постінфарктна стенокардія. Пацієнту неодноразово пропонувалась

коронароангіографія для вирішення необхідності подальшої тактики лікування, проте хворий категорично відмовлявся.

У подальшому скарг не було, стан розцінювався як задовільний, розширення рухового режиму переносив добре. Виписаний у задовільному стані.

Представлені клінічні випадки підтвердили важливість проведення ТЛТ у найкоротші терміни після дебюту серцевої катастрофи. Догоспітальний тромболізис дозволяє не лише врятувати життя хворого, а й покращити найближчий та віддалений прогноз захворювання.

ТЛТ слід розглядати тільки як перший догоспітальний етап допомоги хворому з гострим ІМ. При цьому проведення ТЛТ здійснюють у максимально короткі терміни від початку захворювання бригадами ШМД вже на догоспітальному етапі надання допомоги, а в умовах спеціалізованого стаціонару доповнюватися іншими сучасними методиками відновлення порушеного коронарного кровотоку.

Отже, у реальній клінічній практиці має місце протиріччя між потенційними і фактичними можливостями ефективного лікування гострого ІМ. При цьому найбільш перспективною є можливість початку реалізації реперфузійної стратегії на догоспітальному етапі і поза спеціалізованими відділеннями. Максимально ранній тромболізис на догоспітальному етапі з подальшим повноцінним відновленням кровотоку в коронарній артерії в умовах стаціонару – найоптимальніша сучасна стратегія в лікуванні хворих з гострим ІМ.

#### Література

- Алперт Д., Френсис Г. Лечение инфаркта миокарда. Пер. с англ. – М.: Практика, 1994. – 255 с.
- Джавадов К.Ю., Даниленко А.М., Родионов В.М. Применение тромболизиса и профилактика реперфузионных осложнений при остром инфаркте миокарда в условиях скорой помощи // Современные аспекты организации и подачи экстренной медицинской помощи на догоспитальном этапе: Тез. док. конф. – Екатеринбург, 1998. – С. 147-149.
- Диагностика и лечение больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Российские рекомендации. – Москва, 2007. – 123 с.
- Зингерман Л.С., Голиков А.П., Топчян Г.С. О возможности спонтанного лизиса тромба коронарной артерии острым инфарктом миокарда // Кардиология. – 1988. – С. 24-28.
- Максимов И.В. Диагностика, профилактика и лечение реперфузионного синдрома при остром инфаркте миокарда: Дис. ...докт. мед. наук. – Томск, 2000. – 448 с.
- Репин А.Н., Сыркина А.Г., Марков В.А. Системная тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда у больных пожилого и старческого возраста // Клиническая медицина. – 2006. – № 3. – С. 39-43.
- Руководство по кардіологии. Под ред. акад. НАМН України В.Н. Колленко. – Київ, 2008. – С. 525-527.
- Терещенко С.Н., Павликова Е.П. Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда у больных пожилого и старческого возраста: ближайший и отдаленный прогноз // Сердечная недостаточность: Медицинское издание фармацевтической группы Сервье. Инф. выпуск. – 2002. – № 14. – С. 5-7.
- Тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда на догоспитальном этапе: методика, эффективность, захист миокарда: Методичное руководство МЗ РФ. Под ред. акад. РАМН Р.С. Карпова. – Томск, 2001. – 38 с.
- Тромболитическая терапия при остром инфаркте миокарда вне специализированного отделения: Методическое руководство МЗ РФ. Под ред. акад. чл.-кор. РАМН В.В. Удуга. – Томск, 2013. – С. 5-10, 26-27.
- Chyu K.Y., Shah P.K. The Role of Inflammation in Plaque Disruption and Thrombosis // Rev. Cardiovasc. Med. – 2001. – Vol. 2 (2). – P. 82-91.
- Diwedi S.K., Hiremath J.S., Kerkar P.G. et al. Indigenous recombinant streptokinase vs natural streptokinase in acute myocardial infarction patients: Phase III multicentre randomized double blind trial // Indian J Med Sci. – 2005. – Vol. 59. – P. 200-207.
- Falk E., Shah P., Fuster V. Coronary plaque disruption // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – P. 657-671.
- Fuster V., Badimon L., Badimon J., Chesebro J.H. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes // N Eng J Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 242-250.
- Gelernt M.D., Hocham J.S. Acute myocardial infarction triggered by emotional stress // Am J Cardiol. – 1992. – Vol. 69. – P. 1512-1513.
- Gersh B.J., Stone G.W., White H.D., Holmes D.R. Pharmacological Facilitation of Primary Percutaneous Coronary Intervention for Acute Myocardial Infarction: Is the Slope of the Curve the Shape of the Future? // JAMA. – 2005. – Vol. 293. – P. 979-986.
- Goldberg R.J., Brady P., Muller J.E. et al. Time of onset of symptoms of acute myocardial infarction // Am J Cardiol. – 1990. – Vol. 66. – P. 140-144.
- Ohman E. M., Harrington R.A., Cannon C.P. Agnelli G., Cairns J.A., Kennedy J.W. Intravenous Thrombolytic therapy in Acute Myocardial Infarction // CHEST. – 2001. – Vol. 119. – P. 253-277.
- Ornato J.P., Siegel L., Craren E.J., Nelson N. Increased incidence of cardiac death attributed to acute myocardial infarction during winter // Coron Artery Dis. – 1990. – Vol. 1. – P. 199-203.
- Sikri N., Bardia A. A History of Streptokinase Use in Acute Myocardial Infarction // Tex Heart Inst J. – 2007. – Vol. 34 (3). – P. 318-327.
- Thieman D.R., Coresh J., Shulman S. et al. Thrombolytic therapy does not benefit elderly myocardial infarction patients // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2239-2246.
- Vorichheimer D.A., Fuster V. Inflammatory markers in coronary artery disease. Let prevention douse the flames // JAMA. – 2001. – Vol. 286. – P. 2154-2156.
- Willich S.N., Lewis M., Lowell H. et al. Physical exertion as a trigger of acute myocardial infarction // N Engl J Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 1684-1690.
- Woosup M., Park M.D., Cliff P. et al. Successful repair of myocardial free wall rupture after thrombolytic therapy for acute infarction // Ann Thorac Surg. – 2000. – Vol. 70. – P. 1345-1349.
- Zeymer U., Schroder R., Tebbe U., Molhoek G.P., Wegscheider K., Neuhaus K.L. Non-invasive detection of early infarct vessel patency by resolution of ST-segment elevation in patients with thrombolysis for acute myocardial infarction. Results of the angiographic substudy of the Hirudin for Improvement of Thrombolysis (HIT)-4 trial // Eur Heart J. – 2001. – Vol. 22 (9). – P. 769-775.

# ЛИПРИМАР МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

изучен в 400 клинических  
исследованиях у более  
80 000 пациентов<sup>14</sup>



СИЛА

МОЩНОЕ СНИЖЕНИЕ ХС-ЛПНП<sup>1,2</sup>  
более 50%

ДОКАЗАТЕЛЬСТВО

ДОКАЗАННОЕ СНИЖЕНИЕ  
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ РИСКОВ<sup>3-11</sup>  
для широкого круга пациентов

УВЕРЕННОСТЬ

ИЗУЧЕННЫЙ ПРОФИЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ<sup>12-13</sup>  
опыт, которому можно доверять

Липримар® (аторвастатин), таблетки по 10 и 20 мг по 30 или 100 таблеток в упаковке; 40 и 80 мг по 30 таблеток в упаковке.

Короткая инструкция для медицинского применения препарата.

**Показания:** Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина, холестерин-липопротеинов низкой плотности, аполипопротеина B (в том числе у детей 10–17 лет), триглицеридов, с целью увеличения холестерин-липопротеинов высокой плотности у больных с первичной гиперхолестеринемией, комбинированной гиперлипидемией, увеличением уровня триглицеридов в сыворотке крови и больных с дисбеталипопротеинемией в случаях, когда диета не обеспечивает должного эффекта. Для снижения уровня общего холестерина и ХС-ЛПНП у больных с гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, когда диета и другие немедикаментозные способы не обеспечивают должного эффекта. Пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, с наличием или отсутствием дислипидемии, но имеющим несколько факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. Пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний. **Способ применения и дозы:** Во время лечения пациентам необходимо придерживаться стандартной холестерин-снижающей диеты. Препарат назначают в дозе 10–80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Стартовая и поддерживающая доза должны подбираться индивидуально. Через 2–4 недели после начала терапии необходимо откорректировать дозу в зависимости от уровня липопротеидов в крови пациента. Менять дозу следует с интервалом в 4 недели или больше. **Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, трехкратное и более повышение уровня сывороточных трансаминаз, беременность, лактация. **Побочное действие:** наиболее часто наблюдалась бессонница, головная боль, тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, миалгия, астения. У детей 10–17 лет чаще наблюдалась инфекция. Для более подробной информации см полную инструкцию. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:** при приеме Липримара® с циклоспорином, никотиновой кислотой, фибратаами, эритромицином, азольными антибиотиками возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин метабилизируется при помощи цитохрома Р 450 3A4. Одновременное применение с ингибиторами цитохрома Р 450 3A4 (рифампин, антациды, антибиотики, калестипол) может снизить концентрацию аторвастатина в крови. Аторвастатин может повысить уровень дигоксина, нортециндрона и этиналиостадиола. Взаимодействий при одновременном приеме с варфарином не выявлено. Повышение концентрации аторвастатина на 18% при одновременном приеме амлодипина не имеет клинического значения. **Особенности применения:** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Применение с осторожностью у пациентов, страдающих альгодепрессивным синдромом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение следует прекратить при значительном повышении (в 10 раз) уровней креатининфосфоркиназы (КФК) или развитии миопатии. **Фармакологические свойства:** препараты, снижающие уровень холестерина и триглицеридов в сыворотке крови. Ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. **Условия отпуска:** По рецепту. ХС-ЛПНП - холестерин-липопротеидов низкой плотности

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику. Регистрационное свидетельство в Украине: № UA / 2377/01/04, UA / 2377/01/01, UA / 2377/01/02, UA / 2377/01/03 от 27.06.2014.

Литература:

1. Malhotra HS, Go KL. Atorvastatin: an updated review of its pharmacological properties and use in dyslipidaemia. Drugs 2001;61(12):1835-81.
2. Wlezbicki AS. Atorvastatin. Exp Opin Pharmacother 2001;2(5):819-30.
3. Sever PS, Dahlöf B, Poulter N, et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre, randomized, controlled trial. Lancet 2003;361:1149-58.
4. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre, randomized, placebo-controlled trial. Lancet 2004;364:685-96.
5. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N Engl J Med 2004;350:1495-504.
6. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. JAMA 2001;285(13):1711-16.
7. Welch K, Callahan A, Goldstein L, et al. The Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. N Engl J Med 2006;355:549-59.
8. Koren MJ, Hunninghake DB, et al. for the ALLIANCE Investigators. Clinical outcomes in managed-care patients with coronary heart disease treated aggressively in lipid-lowering disease management clinics: the ALLIANCE study. J Am Coll Cardiol 2004;44(9):1772-79.
9. Pedersen TR, Faergeman O, Kastellein J, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction. The IDEAL study: a randomized controlled trial. JAMA 2005;294:2437-45.
10. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. for the Treating to New Targets (TNT) Investigators. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med 2005;352:1425-35.
11. Athyros VG, Papageorgiou A, Mercouris B, et al. Treatment with atorvastatin to the National Cholesterol Educational Program goal versus "usual" care in secondary coronary heart disease prevention. The GREek Atorvastatin and Coronary-heart disease Evaluation (GREACE) study. Curr Med Res Opin 2002;18(4):220-28.
12. Newman CB, Palmer G, Silberschatz H, et al. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. Am J Cardiol 2003;92:670-76.
13. Newman CB, Tsai J, Szarek M, et al. Comparative safety of atorvastatin 80 mg versus 10 mg derived from analysis of 49 completed trials in 14,236 patients. Am J Cardiol 2006;97:61-67.
14. CISCRP (Center for Information on Clinical Research Participation): <http://www.ciscrp.org>. How to Find Clinical Trial Results. Доступно по ссылке [http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409\\_p3.pdf](http://www.ciscrp.org/patient/medheroes/newsletters/apr09/MH0409_p3.pdf) от 12.11.2013

WUKLIP02-130604



За дополнительной информацией обращайтесь в  
Представительство "Файзер Эйч. Си. Пи. Корпорейшн" в Украине,  
03680, г. Киев ул. Амосова, 12, 12-13 этаж.  
Тел. (044) 291-60-50.



**Липримар®**  
Аторвастатин кальций  
Сила. Доказательство. Уверенность

# Гіпергомоцистеїнемія – керований, але недооцінений фактор ризику цереброваскулярних і коронарних погій

**Гомоцистеїн – ендогенний токсичний метаболіт, похідне амінокислоти метіоніну, підвищена концентрацію якого у плазмі крові (гіпергомоцистеїнемію) визнано незалежним фактором ризику судинних катастроф (венозних тромбозів, тромбоемболії легеневої артерії, інфаркту міокарда і мозкових інсультів).**

Зв'язок між рівнем гомоцистеїну і цереброваскулярними захворюваннями вперше було виявлено 1962 року: N.A. Carson з колегами у рамках епідеміологічного дослідження в Ірландії описали порушення метаболізму метіоніну з високою концентрацією гомоцистеїну в сечі, які асоціювалися з когнітивним дефіцитом. 1964 року J.B. Gibson зі співавт. доповіли про декілька випадків тяжких уражень коронарних артерій і атеросклерозу у пацієнтів з гомоцистеїнурією. 1969 року американський дослідник K.S. McCully довів причинно-наслідковий зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну в крові й атеросклерозом. У міру вдосконалення лабораторних та інструментальних методів дослідження, у тому числі генетичних, поступово прояснювалися механізми негативного впливу гіпергомоцистеїнії на серцево-судинну систему. Вважається, що гомоцистеїн пошкоджує ендотелій кровоносних судин, і в цих місцях полегшується відкладення холестерину й адгезія тромбоцитів, що призводить до прискореного прогресування атеросклерозу, тромбоутворення і розвитку асоційованих захворювань, таких як венозні тромбози, ішемічна хвороба серця, інсульти (Верткин А.Л. і соавт., 2007).

## Метаболізм метіоніну і гомоцистеїну: вразливі ланки

Гомоцистеїн являє собою сірковмісну амінокислоту, яка синтезується з незамінної амінокислоти метіоніну у всіх тканинах організму ссавців. У високих концентраціях гомоцистеїн має токсичну дію, а його детоксикація найбільш інтенсивно відбувається в печінці й нирках, де він конвертується в цистеїн шляхом транссульфурування. В інших тканинах, у тому числі кровоносних судинах і головному мозку, єдиним альтернативним шляхом утилізації гомоцистеїну є реакція ретеметилювання з перетворенням знову на метіонін (Petras M. et al., 2014). Обидва шляхи потребують участі вітамінів – фолієвої кислоти, піридоксину ( $B_6$ ) і ціанокобаламіну ( $B_{12}$ ) – у якості кофакторів або субстратів ферментів. Для реакції ретеметилювання надлишку гомоцистеїну в метіонін, яка каталізується ферментом метилентетрагідрофолатредуктазою (MTHFR), потрібні високі концентрації активної форми фолієвої кислоти – 5-метилтетрагідрофолату, а також ціанокобаламіну. Для перетворення гомоцистеїну в цистеїн шляхом транссульфурування необхідний фермент цистатіонінбетасинтаза (CBS). Кофактором CBS слугує піридоксальфосфат (активна форма вітаміну  $B_6$ ). Якщо обидві реакції не перебігають у клітинах, гомоцистеїн елімінується в міжклітинний простір і потрапляє у кровообіг як захисна реакція від його токсичного впливу. Насправді це лише спрощена модель розвитку гіпергомоцистеїнії. Найчастіше цей стан є мультифакторним, він зумовлений сумарним впливом багатьох причин, що змінюють метаболізм метіоніну, із залученням генетичних і епігенетичних аспектів.

Добре вивчено деякі генетичні мутації і поліморфізми, які призводять до порушення утилізації гомоцистеїну і пов'язані з підвищеним ризиком розвитку мозкових інсультів. Відомо кілька альельних варіантів гена, який кодує фермент MTHFR. Найбільш поширеною є точкова мутація із заміною нуклеотиду цитозину на тимін у положенні 677 (C677T). Це призводить до заміни амінокислоти валіну на аланін у відповідному кодоні білка, що робить фермент MTHFR термолабільним і знижує його активність приблизно на 35%. У гетерозигот за цією мутацією в крові визначається помірно підвищений рівень гомоцистеїну, але гіпергомоцистеїнія значно наростиє при гомозиготному носійстві C677T. Другим варіантом є заміна аденину на цитозин у позиції 1298

(мутація A1298C). Гетерозиготне носійство мутації A1298C не супроводжується підвищенням рівня гомоцистеїну в крові. Однак комбінація гетерозиготності за C677T і A1298C детермінує значне зниження активності ферменту, підвищення концентрації гомоцистеїну в крові і ризик інсульту, співставний з таким при гомозиготному носійстві C677T (van der Put N.M. et al., 1998; Kim S.J. et al., 2013).

## Поширеність і клінічно значущі причини гіпергомоцистеїнії

**!** Нормальний вміст гомоцистеїну в плазмі крові становить 5–15 мкмоль/л. Легким ступенем гіпергомоцистеїнії вважається 30 мкмоль/л, середнім – 31–100 мкмоль/л, а тяжким – понад 100 мкмоль/л. Найтяжчий варіант гіпергомоцистеїнії з рівнями в плазмі крові до 500 мкмоль/л зумовлений спадковою недостатністю ферменту CBS і асоціюється з підвищеною ексекрецією гомоцистеїну нирками – гомоцистеїнурією.

У той час як гомоцистеїнурія, викликана гомозиготним дефектом цистатіонінбетасинтази, є рідкісним спадковим захворюванням і зустрічається в одному випадку на 200 тис. новонароджених (Kang S.S. et al., 1992), поширеність помірної поліфакторної гомоцистеїнурії, за даними епідеміологічних досліджень, набагато вища: 10% у загальній популяції і понад 40% серед американців віком >60 років (Selhub J. et al., 1999).

Протягом життя концентрація гомоцистеїну в крові поступово підвищується, що пояснюється зниженням функції нирок, причому у жінок темпи приросту вищі, ніж у чоловіків. На рівень гомоцистеїну впливають амінокислотний склад білків у харчуванні людини (надлишок метіоніну), прийом деяких ліків, а також супутні захворювання. Так, метотрексат є антагоністом фолієвої кислоти; деякі протиепілептичні препарати, наприклад фенітоїн, спустошують запаси фолієвої кислоти в печінці; метформін і блокатори H<sub>2</sub>-рецепторів впливають на всмоктування вітаміну  $B_{12}$  у травному тракті; евфілін пригнічує активність вітаміну  $B_6$ . Значне зростання вмісту гомоцистеїну в крові можуть зумовлювати захворювання щитоподібної залози, цукровий діабет, псоріас і лейкози, а також захворювання шлунково-кишкового тракту, які супроводжуються порушенням всмоктування вітамінів (синдром мальабсорбції).

## Корекція гіпергомоцистеїнії у профілактиці інсульту та інших серцево-судинних катастроф

Багато епідеміологічних досліджень довели, що гіпергомоцистеїнія є незалежним фактором ризику серцево-судинних (CCЗ) і цереброваскулярних захворювань. На підставі результатів метааналізу обсерваційних досліджень D.S. Wald et al. (2002) встановили, що зниження рівня гомоцистеїну на 25% у загальній популяції могло б зменшити ризик ішемічної хвороби серця на 11%, а інсульту – на 19%.

З урахуванням провідної ролі вітамінних кофакторів у реакціях утилізації гомоцистеїну було запропоновано використовувати високі дози вітамінів групи В і фолієвої кислоти для зниження рівня гомоцистеїну і профілактики серцево-судинних захворювань.

Тривале застосування вітамінів  $B_6$ ,  $B_{12}$  і фолієвої кислоти на фоні діети з обмеженням метіоніновмісних продуктів у хворих на гомоцистеїнурію і з екстремально високими рівнями гомоцистеїну в крові (100–400 мкмоль/л) забезпечувало зниження вмісту гомоцистеїну до 30–88 мкмоль/л і достовірно зменшувало ризик серцево-судинних подій з 4,0 до 0,6% на рік (Yap S. et al., 2003). Цей успішний досвід

обґрутує доцільність застосування вітамінів групи В і фолієвої кислоти для профілактики судинних катастроф у пацієнтів з лабораторно підтвердженою тяжкою гіпергомоцистеїнією. Однак таких хворих небагато, значно частіше зустрічається помірна гіпергомоцистеїнія. Можливість впливати на загально-популяційну смертність від ССЗ здавалася дуже приємливою. Було висловлено гіпотезу про те, що користь від зниження рівня гомоцистеїну можуть отримати насамперед усі пацієнти з перенесеними судинними подіями і високим ризиком їх повторення. У різних країнах були проведені довгострокові проспективні рандомізовані дослідження, у яких таким пацієнтам призначали високі дози вітамінів групи В і фолієвої кислоти в якості вторинної профілактики. Кінцевими точками були повторні інсульти й інфаркти, а також смертність від ССЗ. Всупереч очікуванням результати цих досліджень виявилися нейтральними щодо серцево-судинних ризиків, хоча рівень гомоцистеїну знижувався на 30% від початкового (Toole J.F. et al., 2004; Bonaa K.H., 2006; Ebbing M. et al., 2008).

Ці розбіжності між результатами обсерваційних і проспективних досліджень деякі автори називають гомоцистеїновим парадоксом. Запропоновано декілька пояснень відсутності ефекту від корекції помірної гіпергомоцистеїнії. Можливо, відіграли певну роль деякі недоліки дизайну досліджень, які не дали змоги показати статистично достовірну перевагу (Clarke R. et al., 2007). Існує думка, що зниження рівня гомоцистеїну при помірній гіпергомоцистеїнії є корисним лише на ранніх стадіях ССЗ або навіть до їх клінічної маніфестації. У такому разі корекція помірної гіпергомоцистеїнії має бути найбільш ефективною при первинній, а не вторинній профілактиці (Yang Q. et al., 2006; Wang X. et al., 2007).

Терапія високими дозами вітамінів і фолієвої кислоти може зумовлювати розвиток побічних ефектів, які маскують позитивний результат від корекції гіпергомоцистеїнії, що також може пояснювати нейтральні дані клінічних досліджень.

Крім того, можливо, що корекція помірної гіпергомоцистеїнії ефективна лише в певних підгрупах хворих. Наприклад, G. Schnyder і співавт. (2001) продемонстрували, що зниження рівня гомоцистеїну сприяє зменшенню частоти рестенозів після ангіопластики коронарних артерій.

Нарешті, у частини пацієнтів підвищення рівня гомоцистеїну може бути вторинним, зумовленим хронічною нирковою недостатністю. У таких випадках підлягає сумніву сам причинно-наслідковий зв'язок між підвищеним рівнем гомоцистеїну і ризиком судинних ускладнень (Schiffri E.L. et al., 2007).

Таким чином, у тому, що тяжка гіпергомоцистеїнія є модифікованим фактором ризику ССЗ і його корекція покращує довготривалий прогноз, на сьогодні сумнівів немає. Ситуація з помірною гіпергомоцистеїнією не така однозначна. Імовірно, існують більш складні взаємозв'язки рівня гомоцистеїну із серцево-судинним ризиком, ніж припускалося раніше. Такі важливі питання, як критична тривалість і рівень гіпергомоцистеїнії, необхідні для розвитку ССЗ і цереброваскулярних захворювань, а також клінічні критерії початку і тривалості терапії вітамінними комплексами для зниження цього ризику, що потребують дільшого дослідження.

Втім, помірна гіпергомоцистеїнія, найчастіше зумовлена вродженою гетерозиготною недостатністю ферментів, які трансформують гомоцистеїн у метіонін або цистеїн, може суттєво ускладнюватися дефіцитом вітамінних кофакторів, особливо в осіб похилого віку із супутніми захворюваннями. У таких випадках слід в індивідуальному порядку вирішувати питання про призначення профілактичної терапії вітамінами  $B_6$ ,  $B_{12}$  і фолієвою кислотою.

Підготував Дмитро Молчанов



# Аспирин и ривароксабан: классика и инновации в кардиологии

По материалам конгресса Европейского общества кардиологов (ESC) 2014 г.

**С 30 августа по 3 сентября в столице Испании г. Барселоне состоялось ключевое событие мирового кардиологического сообщества, оказывающее наибольшее влияние на развитие кардиологии на ближайший год, – конгресс Европейского общества кардиологов. Лучшие эксперты в медицине, ведущие фармацевтические компании и производители медицинского оборудования делились последними достижениями в области кардиологии с более чем 30 тысячами делегатов со всего мира. В рамках конгресса компания «Байер» организовала ряд сателлитных симпозиумов, на которых поднимались актуальные вопросы антитромботической терапии.**

«Ожидания или реальность? Время переосмыслить безопасность аспирина» – так назывался симпозиум, посвященный одному из самых известных и широко применяемых лекарственных средств.



О пути, который прошел аспиrin в кардиоваскулярной профилактике, рассказал **профессор Чарльз Хэннекенс (США)**. По результатам шести крупномасштабных исследований (BDT, HOT, PHS, PPP, TPT, WHS) низкодозовый аспирин (Аспирин Кардио) при назначении в качестве первичной профилактики достоверно снижает риск инфаркта миокарда (ИМ). Тем не менее в этих исследованиях подавляющее большинство пациентов относились к категории низкого риска (прогнозируемый риск развития кардиоваскулярного заболевания <10% на протяжении 10 лет). Чтобы лучше оценить эффективность первичной профилактики аспирином у больных среднего риска, в настоящее время проводятся клинические исследования ARRIVE (>12 тыс. мужчин и женщин с 10-летним кардиоваскулярным заболеванием 15%), ACCEPT-D (5 тыс. пациентов в возрасте старше 50 лет с сахарным диабетом, получающие симвастатин) и ASCEND (10 тыс. больных диабетом 1 или 2 типа в возрасте старше 40 лет без сосудистых событий в анамнезе), а также исследование ASPREE с участием в целом здоровых пациентов в возрасте ≥70 лет. В то же время эффективность аспирина во вторичной профилактике на сегодня не вызывает сомнений: в развитых и развивающихся странах, у мужчин и женщин, у пациентов с кардиоваскулярными событиями в анамнезе и у больных с острым ИМ/ишемическим инсультом аспирин достоверно снижает риск ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой преждевременной смерти.

Помимо кардиовазопротекции, потенциальными преимуществами аспирина являются профилактика полипов и карциномы толстой кишки, уменьшение хронической боли при воспалительных и дегенеративных артритах, купирование обычной головной боли, а также профилактика и лечение головной боли сосудистого происхождения. Кроме того, изучаются такие эффекты аспирина, как профилактика рака других локализаций (грудной железы, простаты, пищевода, желудка), предотвращение или замедление потери когнитивной функции при болезни Альцгеймера, торможение прогрессирования атеросклероза и др.

Профессор Ч. Хэннекенс отметил, что в прошлом веке аспирин был самым используемым препаратом в мире, а сегодня он может стать «чудодейственным препаратом XXI столетия» благодаря множественным известным и заново открывающимся преимуществам для здоровья человека.



Выступление **профессора Ангеля Ланаса (Испания)** было посвящено вопросам гастроинтестинальной переносимости аспирина. Докладчик представил данные собственного еще не опубликованного исследования типа «случай-контроль» (n=1126), целью которого было изучить риск развития кровотечений из верхних отделов желудочно-кишечного тракта при использовании разных препаратов. Оказалось, что этот риск был минимальным при лечении низкодозовым аспирином, затем в порядке повышения риска следовали клопидогрель, традиционные нестероидные противовоспалительные препараты и антикоагулянты (Lanas A., 2014). В целом, по данным различных исследований и метаанализов, при

использовании низкодозового аспирина в первичной и вторичной профилактике абсолютный риск гастроинтестинальных кровотечений если и повышается, то лишь на десятые или сотые доли процента (ATTC, 2009; Diaz H., Rodriguez G., 2006). В то же время установлено, что в случае отмены относительный риск кровотечений практически не изменяется, но значительно повышается риск нефатального ИМ/коронарной смерти и инсульта/транзиторной ишемической атаки.

При проведении антитромбоцитарной терапии с целью гастропротекции могут применяться ингибиторы протонной помпы (ИПП). Вопрос о нежелательных лекарственных взаимодействиях между ИПП и клопидогрелем остается открытым, поэтому многие врачи опасаются назначать эту комбинацию. В этой связи интерес представляют результаты исследования Chan F. и соавт. (2005). Пациентов (n=320) с язвенными кровотечениями в анамнезе randomизировали для получения клопидогреля + плацебо или аспирина + эзомепразол. После 12 мес наблюдения частота рецидива кровотечения составила 8,6% в группе клопидогреля по сравнению с 0,7% в группе аспирина.

Для снижения риска гастроинтестинальных осложнений терапии низкодозовым аспирином A. Ланас предложил алгоритм, предполагающий эрадикацию Helicobacter pylori при отягощенном анамнезе и назначение гастропротекции ИПП в случае двойной антитромбоцитарной или тройной антитромботической терапии либо при наличии нескольких факторов риска.



О значимости аспирина в профилактике некардиоваскулярных неблагоприятных исходов рассказал **профессор Ричард Хоббс (Великобритания)**. В Европе и США среди онкологических заболеваний колоректальный рак (КРР) занимает первое место по распространенности и второе – по смертности. Rothwell P. и соавт. (2010) провели объединенный анализ исследований BDAT, TPT, SALT и UK-TIA и установили, что длительная ( $\geq 5$  лет) терапия аспирином снижает 20-летний риск смерти от КРР на 34%, риск развития КРР на 25%, а КРР проксимальной локализации – на 65%.

В целом результаты большого количества долгосрочных randomизированных контролируемых исследований и исследований типа «случай-контроль» свидетельствуют о том, что ежедневный прием низкодозового аспирина снижает смертность от всех злокачественных новообразований на 20%, риск развития отдаленных метастазов – на 30–50%, а также некардиоваскулярную смертность – на 10–15%.

Еще один симпозиум компании «Байер» был посвящен настоящей роли и перспективам применения ривароксабана в кардиологии.



Открыл заседание **профессор Эрик Петерсон (США)**. Он напомнил, что ривароксабан является первым и наиболее изученным прямым ингибитором фактора Xa, доступным для клинического применения. Не оказывая непосредственного влияния на агрегацию тромбоцитов, ривароксабан ингибирует фактор Xa как свободный, так и связанный с протромбиназой, в результате чего прерываются внутренний и внешний пути коагуляционного каскада, подавляются образование тромбина и формирование тромба. Разработка препарата началась в конце 1990-х годов, а в 2008 г. получены результаты программы клинических испытаний RECORD, охватившей более 12 тыс. пациентов.



Ривароксабан был одобрен для профилактики венозной тромбоэмболии у больных, подвергающихся протезированию коленного или тазобедренного сустава. В последующем ривароксабан был зарегистрирован во многих странах мира по таким показаниям, как лечение и профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии, профилактика инсульта у пациентов с неклапанной фибрillationю предсердий (ФП), профилактика кардиоваскулярных событий у больных с острым коронарным синдромом.

Примечательно, что результаты всех ключевых исследований препарата публиковались в авторитетных рецензируемых журналах, таких как New England Journal of Medicine, Lancet, Journal of American Medical Association и др.

В целом с момента запуска программы RECORD и до настоящего времени планируется, что в регистрационных и постмаркетинговых исследованиях ривароксабана примут участие более 275 тыс. пациентов. Несмотря на беспрецедентный накопленный объем доказательной базы эффективности и безопасности ривароксабана, изучение препарата продолжается – планируются и проводятся новые исследования с участием различных популяций пациентов, расширяются показания к назначению. Кроме того, применение ривароксабана оценивается в условиях реальной практики в международных регистрах, таких как ORBIT и GARFIELD, включающих десятки тысяч пациентов во всем мире.



**Профессор Элейн Хайлек (США)** рассказала о трудностях, с которыми часто сталкиваются в своей повседневной клинической практике врачи, назначающие антикоагулянты пациентам с ФП. По данным исследования, опубликованного в NEJM, антиагонист витамина K (АВК) варфарин возглавляет список препаратов, выступающих в качестве причин неотложных госпитализаций. Обусловлено это геморрагическими осложнениями, возникающими на фоне терапии данным антикоагулянтом. Как известно, чаще всего варфарин назначается пациентам с ФП для профилактики инсульта. Такие пациенты нуждаются в адекватной антикоагуляции, призванной предотвратить тяжелые последствия кардиоэмболического инсульта. В частности, 30-дневная летальность при этом типе инсульта составляет 22%.

В журнале Lancet недавно был опубликован метаанализ исследований различных антикоагулянтов у пациентов с ФП (Ruff C.T. et al., 2013). В анализ вошли данные 41 411 пациентов, получавших новые пероральные антикоагулянты (НОАК), и 29 272 больных, которые принимали варфарин. Было установлено, что НОАК снижают риск инсульта и системной эмболии на 19%, общую смертность на 10%, риск геморрагического инсульта на 51%, при этом риск гастроинтестинальных кровотечений повышался на 25%. Учитывая, что смертность от гастроинтестинального кровотечения – 3–5%, благоприятное соотношение «польза/риск» НОАК является очевидным. Следует отметить, что достоверное преимущество НОАК над варфарином сохранялось во всех подгруппах пациентов.

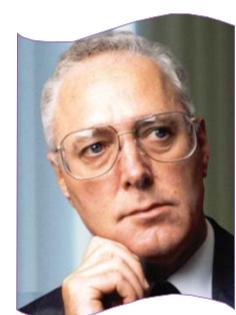
На основании имеющихся убедительных доказательств европейские (ESC) и американские (ACC/AHA) руководства

рекомендуют назначать НОАК в качестве предпочтительных антикоагулянтов у пациентов с ФП. При этом АВК как альтернативные препараты могут использоваться в странах, в которых новые препараты пока не доступны.

В регистрах GARFIELD и GLORIA были получены данные о том, что с повышением риска инсульта, оцениваемого по шкале тромботического риска CHADS<sub>2</sub>, частота назначения пероральных антикоагулянтов у пациентов с ФП не увеличивается. Отчасти это обусловлено опасениями геморрагических осложнений, наблюдающихся на фоне терапии АВК. При этом факторы риска инсульта у таких больных одновременно являются и факторами риска кровотечений. Эти данные свидетельствуют о необходимости повышения охвата адекватной антикоагулянтной терапией пациентов с ФП, в частности путем использования более эффективных и безопасных НОАК.

У пациентов с ФП при выборе антикоагулянта и его дозировки следует учитывать ряд факторов, наиболее значимыми из которых являются фармакокинетические характеристики препарата и наличие у больного сопутствующих заболеваний. Например, по сравнению с ривароксабаном дабигатран в большей степени выводится почками, вследствие чего у пациентов с почечной дисфункцией его следует применять с осторожностью. В то же время субанализ исследования ROCKET-AF показал, что благоприятные эффекты ривароксабана проявлялись в одинаковой степени у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации и у пациентов с нормальной почечной функцией.

Врачам, занимающимся ведением пациентов с ФП, профессор Э. Хайлек рекомендует иметь в качестве настольной книги «Руководство по использованию НОАК у больных с неклапанной ФП» Европейского общества нарушенного ритма (EHRA). В этом документе (можно бесплатно скачать с сайта [www.escardio.org](http://www.escardio.org)), рассматриваются нюансы назначения НОАК в различных клинических ситуациях в контексте факторов, коморбидной патологии, приема сопутствующих препаратов и т.д.



О важных моментах, на которые необходимо обращать внимание при использовании пероральных антикоагулянтов, рассказал **профессор Джон Кам (Великобритания)**. Он отметил, что в настоящее время в США и Европе для клинического использования доступны три НОАК, и клиницисты должны быть хорошо информированы о правильном применении каждого из них. На сегодня получены убедительные доказательства того, что приверженность пациентов к лекарственной терапии выше при однократном суточном дозировании препарата, чем при большей кратности приема. В исследовании, включившем более миллиона пациентов с кардиоваскулярными заболеваниями, однолетняя приверженность к антитромбоцитарной терапии при приеме препарата 1 раз в сутки была на 42% выше по сравнению с соответствующим показателем при необходимости приема 2 раза в сутки. Причины низкого комплайенса к лекарственной терапии разнообразны. Пациенты могут быть недостаточно информированными относительно важности строгого соблюдения схемы лечения, могут опасаться побочных эффектов или просто забывать принять очередную дозу. Соответственно, для повышения приверженности к лечению больным необходимо разъяснить значимость комплайенса и следить за его соблюдением, стараясь максимально упрощать схему терапии и адаптировать ее к образу жизни пациента.

Профессор Дж. Кам привел данные регистра PRESTON, включившего почти тысячу пациентов, получавших ривароксабан. На протяжении 9 мес приверженность к лечению поддерживалась на высоком уровне – 91%, что ассоциировалось с очень низкой частотой тромботических и геморрагических событий. В исследовании, опубликованном в 2014 г., сравнивалась приверженность к лечению ривароксабаном (n=3500) и варфарином (n=14 500). Через 6 мес терапию прекратили 30% больных группы варфарина и 14% пациентов ривароксабана.

В отличие от варфарина в случае НОАК международное нормализованное отношение не является достоверным инструментом контроля приверженности к лечению. При назначении дабигатрана в качестве быстрого теста можно измерять активированное частичное тромбопластиновое время или время образования сгустка. На фоне лечения ингибиторами фактора Xa, в частности ривароксабаном, часто удлиняется протромбиновое время, однако этот показатель в значительной мере зависит от используемого набора. Намного лучшим показателем контроля адекватности антикоагуляции является определение уровня фактора Xa в крови, и такие тесты уже рутинно доступны врачам в развитых странах.

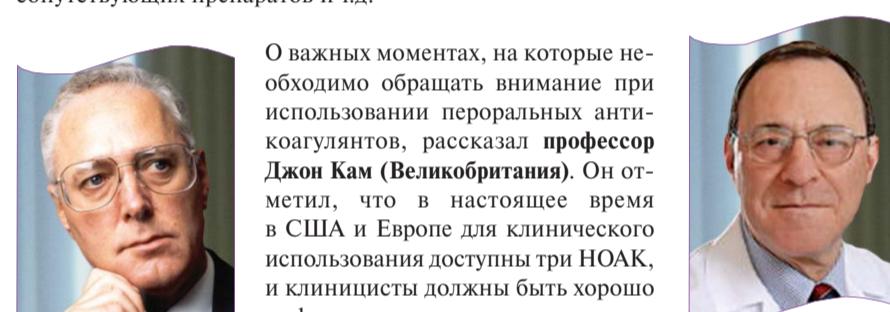
У получающих НОАК пациентов при планировании инвазивных процедур, требующих отмены антикоагуляции,

необходимо учитывать тот факт, что период полувыведения некоторых препаратов в плазме в значительной степени зависит от почечной функции. Особые сложности возникают при использовании дабигатрана, который преимущественно выводится почками. Для расчета периода, на который следует отменить тот или иной НОАК при разном геморрагическом риске, профессор Дж. Кам рекомендует полагаться на руководство EHRA 2013 г.

При ведении кровотечений у пациентов, получающих НОАК, важно понимать, что антикоагуляция в большинстве случаев не является непосредственной причиной кровотечения, хотя может повышать его интенсивность. Соответственно, контроль геморрагии не должен быть направлен исключительно на антикоагуляцию.

При развитии у пациента даже небольшого, но клинически значимого кровотечения следует рассмотреть целесообразность отсрочки приема очередной дозы или временной отмены НОАК. При больших кровотечениях необходим комплексный подход, включающий механические и хирургические методы, назначение активированного угля (если после приема последней дозы прошло не более 1-2 ч), введение витамина K (в случае терапии варфарином; антидоты НОАК пока не доступны), при необходимости – инфузии компонентов крови и кровезаменителей.

Доктор Дж. Кам привел интересные данные, касающиеся последствий отмены антикоагулянтов в случае развития кровотечений. Анализ исследований ROCKET-AF с ривароксабаном и ARISTOTLE с апиксабаном показал, что у пациентов с большими кровотечениями отмена этих НОАК ассоциировалась с достоверно более низкими показателями общей смертности, чем отмена варфарина. В то же время объединенный анализ пяти исследований с дабигатраном выявил, что у пациентов с большими кровотечениями отмена этого препарата сопровождается повышением общей смертности по сравнению с отменой варфарина.



**Профессор Майкл Ежекович (США)** рассмотрел новые возможности применения НОАК у пациентов, которым проводится кардиоверсия. В соответствии с европейскими (ESC) и американскими (ACC/HRS) руководствами назначение АВК до и после кардиоверсии является стандартным подходом для снижения риска тромбоза. Главным барьером к практическому применению этой рекомендации является необходимость непрерывной, в течение 3 нед, терапии варфарином с достижением адекватной антикоагуляции.

Выгодные фармакологические характеристики ривароксабана, в частности быстрое начало действия (в пределах 2-4 ч), позволяют его рассматривать в качестве перспективной замены варфарина при плановой кардиоверсии, и именно эта возможность изучалась в исследовании X-Vert. В ходе данного проспективного исследования 1504 пациентов из 141 центра 16 стран с неклапанной ФП, ожидающих проведения электрической или фармакологической кардиоверсии, рандомизировали для получения ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки или АВК (варфарина или другого препарата по решению лечащего врача). Согласно современным рекомендациям, пациентам выполняли раннюю (58%) или отсроченную (42%) кардиоверсию. В группе отсроченной процедуры кардиоверсия допускалась после ≥3 последовательных недель адекватной антикоагуляции. При назначении АВК антикоагуляция считалась адекватной при поддержании МНО в диапазоне 2,0-3,0, в случае назначения ривароксабана – при комплайенсе не менее 80%.

Результаты исследования показали сопоставимую частоту первичной конечной точки, включавшей инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферическую эмболию, ИМ и кардиоваскулярную смерть, у пациентов группы ривароксабана и АВК (0,5 vs 1,02% соответственно). В группе ранней кардиоверсии первичная конечная точка регистрировалась у 0,71% пациентов, получавших ривароксабан, и у 1,08% больных, которые принимали АВК, в группе отсроченной кардиоверсии – у 0,24 и 0,93% пациентов соответственно.

По частоте больших кровотечений достоверные различия между ривароксабаном и АВК отсутствовали (0,61 vs 0,80% соответственно). Также группы терапии не различались по общей частоте неблагоприятных событий и тяжелых побочных эффектов.

В группе ранней кардиоверсии время от рандомизации до кардиоверсии было одинаковым при использовании обоих терапевтических режимов (в среднем 1 день). Однако в группе отсроченной процедуры у пациентов, получавших ривароксабан, среднее время ожидания кардиоверсии было значительно короче, чем у больных, принимавших АВК (22 vs 30 дней соответственно; p<0,001), что было

обусловлено трудностями с поддержанием МНО в целевом диапазоне при приеме АВК.

У пациентов, которым планируется кардиоверсия, ривароксабан является выгодной с практической точки зрения альтернативой АВК, поскольку он назначается 1 раз в сутки, не требует контроля МНО и позволяет сократить период лечения перед процедурой.



Закрыл симпозиум доклад **профессора Майкла Гибсона**, посвященный расширению показаний к использованию ривароксабана в кардиологии. По его словам, высокий остаточный риск сосудистых событий и смерти на фоне современной кардиовазопротекторной терапии у значительной популяции пациентов отчасти обусловлен тем, что в качестве антитромботической терапии с основным рассматриваются антитромбоцитарные препараты, в то время как назначению антикоагулянтов уделяется неоправданно мало внимания. Между тем эти группы препаратов имеют разные точки приложения, и у большой части пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, например при остром коронарном синдроме (OKC), применение одних только антитромбоцитарных средств (аспирина, клопидогреля, тикагрелора) не позволяет достаточно эффективно предотвращать тромботические события.

Доказательства в пользу целесообразности применения новых пероральных антикоагулянтов у пациентов с OKC в настоящее время получены только для ривароксабана.

В исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 назначение ривароксабана в низкой дозе (2,5 мг 2 раза в сутки) больным, перенесшим ИМ с подъемом сегмента ST, после 24 мес лечения сопровождалось значительным и статистически достоверным снижением риска комбинированной конечной точки (кардиоваскулярная смерть + инфаркт миокарда + инсульт; на 15%), кардиоваскулярной смерти (на 38%) и общей смертности (на 36%). Чтобы предотвратить один случай смерти, достаточно назначить ривароксабан 56 пациентам с OKC (NNT=56), что является очень хорошим показателем.

Еще одной категорией больных, нуждающихся в эффективной антикоагуляции, являются пациенты, подвергающиеся чрескожному коронарному вмешательству. Известно, что риск тромбоза стента зависит прежде всего от агрегационной способности тромбоцитов. В то же время тромбин является мощным активатором тромбоцитов, поэтому новые пероральные антикоагулянты в данном клиническом сценарии в определенной степени действуют и как антитромбоцитарные препараты. В этом отношении очень интересные результаты были получены Вескер и соавт. (2010), изучавшими эффекты клопидогреля, аспирина, ривароксабана и их комбинации на модели тромбоза стента у экспериментальных животных. Двойная антитромбоцитарная терапия (аспирин + клопидогрель) уменьшила массу тромба на 79%, комбинация аспирина и ривароксабана – на 86%, а комбинация всех трех препаратов – на 98% (p<0,01).

Следует отметить, что в исследовании ATLAS ACS 2 TIMI 51 применение ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки в дополнение к двойной антитромбоцитарной терапии аспирином и клопидогрелем на протяжении 2 лет после стентирования ассоциировалось со снижением вероятности тромбоза стента на 31%, общей смертности – на 44%, кардиоваскулярной смертности – на 49%.

Учитывая обнадеживающие результаты, полученные у пациентов с OKC, в настоящее время проводится исследование ривароксабана в комбинации с аспирином или двойной антитромбоцитарной терапией у других категорий больных высокого риска, в частности при ФП. Ожидается, что результаты этих работ предоставят новые доказательства эффективности и безопасности НОАК и позволят оптимизировать контроль остаточного кардиоваскулярного риска в широкой популяции пациентов.

Подготовил Алексей Терещенко

Е.О. Крахмалова, д.м.н., Ю.Е. Харченко, ГУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», г. Харків

# Приверженность к терапии статинами у пациентов с ХОЗЛ и ИБС

**В настоящее время актуальной проблемой является формирование у пациентов с хронической патологией стойкой приверженности к приему препаратов в связи с необходимостью длительного (постоянного) приема лекарственных средств у таких больных. Особенно остро эта проблема стоит у пациентов с коморбидной патологией, а именно у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (ХОЗЛ) в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), ввиду вынужденной полипрагмазии.**

Научный интерес вызывает приверженность пациентов к приему статинов. Как известно, статины входят в перечень рекомендованных препаратов при лечении ИБС. Кроме того, на основании проведенных исследований было показано, что многие статины, помимо общеизвестного холестеринснижающего эффекта, обладают также рядом плейотропных эффектов, таких как:

- противовоспалительное действие, включающее снижение С-реактивного белка (С-РБ);
- иммуномодулирующее действие посредством снижения провоспалительных цитокинов;
- антиоксидантные свойства путем увеличения биодоступности оксида азота;
- устранение эндотелиальной дисфункции путем снижения липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и увеличения оксида азота;
- стабилизация атеросклеротических бляшек.

В настоящее время рассматривается необходимость назначения данной группы препаратов больным с ХОЗЛ. При сочетанной патологии (ХОЗЛ и ИБС) назначение статинов преследует несколько целей – снижение уровня холестерина, стабилизацию бляшек при ИБС и уменьшение воспаления при ХОЗЛ.

Известно, что ХОЗЛ является системным заболеванием. В его основе лежат процессы оксидативного стресса, возникающего вследствие образования в дыхательных путях большого количества свободных радикалов, поступающих в организм человека как извне (из табачного дыма), так и продуцирующихся эндогенно нейтрофилами и макрофагами. На фоне избытка оксидантов происходит истощение механизмов антиоксидантной защиты, развиваются эндотелиальная дисфункция и системное воспаление, повреждаются паренхима легких и дыхательные пути, поражаются сосуды.

Неуклонно прогрессирующее снижение показателей вентиляционной способности легких, характерное для ХОЗЛ, является независимым прогностическим неблагоприятным фактором общей и сердечной смертности. По мере прогрессирования ХОЗЛ у пациентов увеличивается риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний. По данным исследователей, риск смерти у больных ХОЗЛ от сердечно-сосудистых катастроф повышен в 2–3 раза и составляет приблизительно 50% от общего количества смертельных случаев. Также исследования показывают, что основной причиной летальности пациентов с ХОЗЛ является не дыхательная недостаточность, а сердечно-сосудистые события.

Существующая терапия ХОЗЛ мало влияет на прогноз. Действие применяемых ингаляционных препаратов

(коротко- и длительнодействующих бета2-агонистов, М-холинолитиков, вызывающих расширение дыхательных путей, кортикоэстериоидов, малоэффективных при нейтрофильном воспалении) направлено на уменьшение симптомов заболевания и улучшение качества жизни пациентов, однако данное лечение оказывает слабое влияние на патогенетические механизмы заболевания (процессы воспаления, оксидативный стресс). Некоторыми авторами было отмечено, что плейотропные эффекты статинов – противовоспалительный, иммуномодулирующий, антиоксидантный – не только оказывают воздействие на состояние сосудистой стенки, но и влияют на течение заболеваний бронхолегочной системы.

Показано, что под действием статинов происходит торможение образования цитокинов, таких как фактор некроза опухоли, интерлейкин-6, интерлейкин-8, а также снижается степень инфильтрации нейтрофилов в легких. Прием статинов ингибитирует процессы фиброобразования в легких, ведущих к фиброзу мелких дыхательных путей и необратимому ограничению воздушного потока. Под действием статинов снижается воспалительный ответ на легочную инфекцию, отмечено торможение развития эпителиально-мезенхимального перехода, предшествующего раку легких.

В настоящее время работ, в которых подробно были изучены плейотропные эффекты статинов у больных ХОЗЛ, очень мало. Необходимо более полное изучение влияния статинов на системное воспаление, оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия у пациентов с ХОЗЛ. Возникают вопросы оптимального режима дозирования, целевые критерии контроля и длительность применения препаратов этой группы для достижения максимального терапевтического эффекта у больных ХОЗЛ.

При изучении состояния системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, клинического течения ХОЗЛ у пациентов со II–IV стадиями заболевания на фоне терапии розувастатином в дозе 5–10 мг в сутки, была проведена оценка переносимости и безопасности данного препарата у больных ХОЗЛ. В результате был сделан вывод, что применение розувастатина показало высокую эффективность и безопасность у таких пациентов. Были отмечены противовоспалительные, эндотелий-корригирующие эффекты данного препарата. При этом установлена способность розувастатина оказывать модулирующие эффекты на течение ХОЗЛ – уменьшение количества обострений, улучшение легочной функции и оксигенации.

Также в ряде исследований было продемонстрировано, что использование

статинов у больных ХОЗЛ способствовало снижению падения ОФВ<sub>1</sub>, обострений ХОЗЛ, госпитализаций в связи с обострением заболевания, смертности от данного заболевания.

Прием статинов пациентами с ХОЗЛ тем более необходим при наличии коморбидной патологии, такой как ИБС, атеросклероз сосудов, постинфарктный кардиосклероз и др.

Однако в последнее время сложно достичь приверженности к лечению у пациентов. Общеизвестными факторами, обуславливающими низкий комплайанс к терапии у больных в этом случае, являются женский пол, возраст до 45 лет, возраст более 75 лет, низкий социально-экономический статус, большое количество принимаемых препаратов, сложные схемы приема лекарственных средств, отсутствие симптомов заболевания, хорошее самочувствие, недостаточные знания пациента о своем заболевании, побочные эффекты от принимаемых препаратов, некоторые сопутствующие заболевания (такие как деменция, депрессия).

Что касается приверженности к лечению статинами у больных ХОЗЛ, то в настоящее время эта проблема малозучена, несмотря на то, что в клинической практике многие пациенты с ХОЗЛ принимают статины в связи с наличием ИБС и гиперлипидемии.

По данным литературы, приверженность к терапии статинами остается недостаточно высокой. Только около 40% больных ИБС и ОКС постоянно принимают статины на протяжении двух лет.

Согласно данным эпидемиологического исследования Epidemiology/Health Services/Psychosocial Research, изучавшего степень приверженности пациентов с дислипидемией и сахарным диабетом к лечению статинами, было выявлено, что хотя статины и являются весьма эффективными препаратами для снижения уровня холестерина ЛПНП у пациентов с дислипидемией (в том числе с сопутствующим сахарным диабетом), недостижение целевого уровня холестерина ЛПНП остается распространенным явлением. Приверженность к терапии статинами, как это было отражено в исследовании, тесно связана с достижением целевого уровня холестерина ЛПНП у больных сахарным диабетом и дислипидемией. Исследование показало, что вероятность достижения цели значительно увеличивается, когда степень медицинской приверженности к приему препарата составляет >0,80. Поэтому авторами исследования был сделан вывод об исключительной важности достижения приверженности пациента к лечению.

В исследовании Jackevicue C.A. (2002) пациенты были разделены на три группы: в первую группу вошли лица,



Е.О. Крахмалова

перенесшие в недавнем времени острый коронарный синдром (ОКС), – 22 379 человек, 2 группу составили больные с подтвержденным диагнозом хронической ИБС – 36 106 участников и 3 группа – это лица, не имеющие ИБС, которым статины были назначены с целью профилактики, – 85 020 человек. Пациенты наблюдались в течение 2 лет с момента первого назначения им статинов. Оказалось, что степень двухлетней приверженности в группе ОКС составляла только 40,1%, в группе хронической ИБС – 36,1% и в группе первичной профилактики – 25,4%. Таким образом, был сделан вывод о невысокой приверженности участников к приему статинов, вследствие чего лечение не было достаточно эффективным.

Некоторые исследователи считают, что среди факторов, влияющих на приверженность к терапии, важное место занимают характеристики самого препарата и его упаковки (в том числе и количество таблеток в ней). Известно, что все более часто используется упаковка лекарственных препаратов в блистеры с указанием дней недели, что позволяет обратить внимание больного на пропущенную дозу. Одной из тенденций последнего времени стало увеличение количества таблеток в упаковке до того количества, которое обеспечивает непрерывный прием препарата в течение почти 3 мес против 1 мес при использовании стандартной упаковки.

Известно, что хорошая приверженность к терапии достигается у пациентов, у которых установились доверительные отношения с врачом и сформировалось понимание необходимости лечения. Наличие сопутствующих заболеваний, заставляющих больного более внимательно относиться к своему здоровью (например, сахарного диабета, гипертонической болезни, перенесенного инсульта), обострение основного заболевания также способствуют повышению приверженности пациента к терапии.

Мероприятия, направленные на повышение приверженности к лечению, можно условно классифицировать на следующие группы:

- обучающие пациентов;
- организационные (напоминания, пометки на истории болезни и т.п.);
- психологические (консультирование, поведенческая терапия, мультипрофессиональные команды и др.);
- технологические (крышки для упаковок с напоминаниями, лекарственные формы, телемониторинг и т.п.);
- экономические (денежные и немонетарные стимулы);
- комплексные.

Психологические способы улучшения приверженности больных к терапии:

- простые схемы приема препаратов с учетом индивидуальности пациента;
- предоставление информации о заболевании, необходимости лечения, принципов приема препаратов;
- поддержка пациента (возможно, помочь семье, друзей, социальных работников);
- доверительные отношения с врачом, регулярное его посещение больным;
- напоминания о приеме препаратов, уведомление пациента о последствиях пропущенного приема препарата;
- помочь фармацевтов и специально обученных медицинских сестер.

Технологические методы повышения приверженности пациентов к лечению:

- эффективность препарата, минимизация побочных эффектов;
- использование фиксированных комбинаций [25, 26];
- упрощение схемы приема;
- большие упаковки (увеличение количества таблеток в упаковке до такого, которое обеспечит непрерывный прием препарата в течение более 1 мес (84 таблетки и более), в отличие от стандартного количества (30 таблеток), является достаточно эффективным методом повышения приверженности больных к терапии);

• цвет, форма и вкус препарата;

- использование делимых таблеток;
- способы повышения комплайенса с помощью технических методов напоминания о необходимости приема препарата (если причиной пропуска приема медикаментов является забывчивость): напоминание с помощью будильника; ведение дневника, в котором указан режим приема препаратов; мысленное привязывание приема лекарств к таким повседневным действиям, как чистка зубов, причесывание и т.п. Простейшим вариантом упаковки, способствующей соблюдению режима приема препаратов, являются блистеры с указанием дней недели.

Повышения приверженности к терапии статинами можно добиться посредством назначения оптимальных доз препаратов данной группы, а также путем назначения фиксированных комбинаций препаратов других групп со статинами. Некоторые исследователи показывают, что в США терапия статинами обусловила снижение уровня ЛПНП на 18,8%. Это привело к снижению количества смертей примерно на 40 тыс., уменьшению случаев госпитализаций по поводу сердечных приступов на 60 тыс. и к сокращению количества госпитализаций по поводу инсультов на 22 тыс. в 2008 г.

Улучшение приверженности пациентов к терапии статинами имеет важное не только социальное (улучшение качества жизни пациентов, улучшение их самочувствия, уменьшение количества смертей), но и экономическое значение (сокращение количества госпитализаций в связи с сердечными приступами, инсультами, снижение затрат на них).

Следовательно, повышение приверженности пациентов к терапии статинами – важная задача современной системы здравоохранения.

Список литературы находится в редакции.

## Новости

### Оптимизация подбора пациентов для проведения почечной денервации

В Германии было проведено небольшое исследование, результаты которого показывают, что определить пациентов, которые с большей вероятностью отреагируют на почечную денервацию по поводу резистентной артериальной гипертензии, можно с помощью оценки уровней различных маркеров эндотелиальной функции, сосудистого ремоделирования при артериальной гипертензии.

Среди пациентов, отвечающих на почечную денервацию, перед проведением процедуры отмечались более высокие уровни растворимой fms-подобной тирозинкиназы-1 (sFLT-1), молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1) и молекулы сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1) по сравнению с пациентами, которые не реагировали на лечение.

Авторы отмечают, что ранее для идентификации пациентов, отвечающих на лечение, исследователи обращали внимание на клинические характеристики. В новом же испытании акцент был сделан на биомаркеры. Однако отмечается, что проведенное исследование не решает проблему оптимизации подбора пациентов для инвазивной процедуры из-за небольшого количества участников.

Всего в исследовании приняли участие 55 пациентов с резистентной артериальной гипертензией, которым предстояло проведение почечной денервации. В начале исследования и через 6 мес после процедуры у участников оценивали концентрации sFLT-1, ICAM-1 и VCAM-1. Эффективность инвазивного лечения определялась при снижении систолического артериального давления более чем на 10 мм рт. ст. через 6 мес после проведения процедуры. У 46 пациентов снижение систолического артериального давления составило 31,6 мм рт. ст. У 9 участников, не отвечающих на лечение, снижение офисного артериального давления составило 4,6 мм рт. ст. Как уже упоминалось, исходные уровни sFLT-1, ICAM-1 и VCAM-1 были выше у пациентов, отвечающих на терапию.

<http://www.medscape.com/cardiology>

### Комбинированное применение ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) отмечает, что классы препаратов, различно воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему, не должны применяться в комбинации.

В частности, пациентам с диабетической нефропатией не следует одновременно назначать блокатор рецепторов ангиотензина и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

В случае, когда двойная блокада считается абсолютно необходимой, она должна проводиться под тщательным наблюдением специалиста со строгим мониторингом функции почек, солевого и водяного баланса, а также контролем артериального давления.

Комбинация прямого ингибитора ренина алискрипена с блокатором рецепторов ангиотензина или ингибитором ангиотензинпревращающего фермента абсолютно противопоказана для применения у пациентов с нарушением функции почек или сахарным диабетом.

Основные риски, сопровождающие применение комбинации различных препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензиновую систему, включают гиперкалиемию, артериальную гипотензию и ухудшение функции почек по сравнению с применением любого препарата в монотерапии. К тому же комбинированное использование препаратов не сопровождается улучшением клинических исходов, которые можно было бы ожидать на фоне снижения артериального давления. Польза от такой терапии превышает риски лишь у ограниченной группы пациентов с сердечной недостаточностью, которым другие режимы терапии не подходят.

Опасения по поводу комбинации препаратов данных классов возникли после выполнения масштабного метаанализа (H. Makani et al., 2013), результаты которого показали, что одновременный прием нескольких вышеупомянутых классов лекарственных средств не снижает смертность и ассоциирован с повышением риска развития побочных эффектов.

Рекомендации Комитета по оценке риска в сфере фармаконадзора EMA были опубликованы после 10-месячного обзора. Данные рекомендации впоследствии будут переданы для рассмотрения и утверждения.

[http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/\(ISSN\)1540-8159](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1111/(ISSN)1540-8159)

### Ценность догоспитальной регистрации электрокардиограммы

Большинство служб скорой помощи имеют возможность регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) на догоспитальном этапе, а в некоторых случаях работники скорой помощи доставляют пациентов не в отделение скорой помощи, а сразу транспортируют пациента в катетеризационную лабораторию. Однако до сегодня продолжаются дебаты по поводу того, способно ли проведение некоторых процедур (в т. ч. регистрации ЭКГ) на догоспитальном этапе улучшать уровень качества госпитальной медицинской помощи и клинические исходы.

В связи с этим авторы нового исследования проанализировали Национальный регистр инфаркта миокарда в Англии и Уэльсе с целью определения, ассоциирована ли догоспитальная регистрация ЭКГ с улучшением качества медицинской помощи и клиническими исходами у пациентов.

Из 288 990 больных с инфарктом миокарда, которые были транспортированы в больницы с 2005 по 2009 г., догоспитальная регистрация ЭКГ проводилась у 50%, у 32% пациентов ЭКГ не регистрировалась (в 18% случаев установить, проводилась ли догоспитальная ЭКГ, не удалось). Больным с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST, у которых регистрировалась догоспитальная ЭКГ, по сравнению с пациентами без таковой чаще проводили реваскуляризацию (84 vs 74%), у них чаще отмечалось время «вызов-баллон» <90 мин (28 vs 21%), время от прибытия в клинику до проведения тромболизиса <30 мин (91 vs 84%).

30-дневная смертность пациентов, которым была проведена догоспитальная регистрация ЭКГ, была ниже (7,4 vs 8,2%).

<http://www.jwatch.org/>

### Применение адреналина в случае сердечно-легочной реанимации

Данные нового метаанализа показывают одинаковые выживаемость до выписки и неврологические исходы у взрослых пациентов после остановки сердца независимо от того, вводился ли им адреналин и каковы были его дозы.

Стандарт по проведению реанимационных мероприятий на этапе дальнейшего поддержания жизни (ALS) рекомендует применение адреналина в дозе 1 мг каждые 3-5 мин. Но существует ли доказательная база того, что данная терапия улучшает клинические исходы?

С целью ответа на данный вопрос исследователи провели метаанализ 14 randomized контролируемых исследований (общее количество пациентов – 12 250), которые были проведены в 9 странах мира. В них сравнивали применение стандартной дозы адреналина с высокой его дозой (>1 мг на 1 введение), вазопрессином или плацебо у взрослых лиц с внегоспитальной остановкой сердца.

Уровень выживаемости до момента госпитализации и возобновления спонтанного кровообращения были выше в группе применения адреналина в высоких дозах по сравнению с использованием стандартных доз; при применении стандартных доз показатели были выше, чем в группе плацебо. Однако оказалось, что не было различий в выживаемости до выписки или неврологических исходах между какой-либо группой лечения или их подгруппами (в зависимости от вида исходного сердечного ритма, количества введенных доз). В метаанализе не выполнялся контроль качества проведения сердечно-легочной реанимации.

<http://www.jwatch.org/>

### Новый анализ связи уровня кальция и риска развития ишемической болезни сердца

По данным нового метаанализа, препараты кальция с/без витамина D не повышают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) или смерти от всех причин у женщин пожилого возраста.

Авторы проанализировали 18 клинических исследований, объединившие данные о 63 500 женщинах пожилого возраста.

Полученные данные противоположны результатам метаанализа 2010 г., в котором было показано, что прием препаратов кальция (без сочетанного назначения витамина D) достоверно повышает риск развития инфаркта миокарда у мужчин и женщин. В этом метаанализе (n=8151) прием кальция был ассоциирован с относительным повышением риска развития инфаркта миокарда на 31%. Похожий метаанализ, включавший исследования с сочетанным назначением витамина D, показал сопоставимые результаты.

Авторы отмечают, что кальций и витамин D необходимы для нормального состояния костей, и данные добавки широко применяются у лиц пожилого возраста, которые не могут получать с помощью пищи необходимую суточную дозу указанных веществ. Однако до сих пор считалось, что прием препаратов / пищевых добавок на основе кальция и/или витамина D сопряжен с серьезными побочными эффектами.

В новом метаанализе приняли участие 63 564 женщины, которые получали кальциевые добавки с/без витамина D. В данной когорте пациентов зарегистрировано 3390 событий, связанных с ИБС, и 4157 летальных исходов. В 5 исследованиях, в которых анализировались события, связанные с ИБС, объединенный относительный риск у женщин, принимавших препараты / пищевые добавки на основе кальция, составил 1,02. В 17 исследованиях случаев смерти от всех причин такой риск составил 0,96. Ни один из показателей не оказался достоверным.

<http://www.medscape.com/cardiology>

### Неалкогольная жировая болезнь печени и кардиометаболический риск

Исходя из данных двух новых исследований, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является независимым предиктором кардиометаболического риска.

Так, в японском исследовании было показано, что наличие НАЖБП ассоциировано с повышением риска развития сахарного диабета 2 типа, а улучшение в течении заболевания на протяжении 10-летнего периода наблюдения снижает этот риск.

По данным французского исследования, наличие НАЖБП являлось предиктором атеросклероза сонных артерий независимо от классических факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. У пациентов с НАЖБП толщина комплекса «интима-медиа» (КИМ), частота возникновения бляшек в сонных артериях и количество баллов по Фрамингемской шкале были больше.

В японском исследовании принимали участие 3074 пациента, у которых не было сахарного диабета либо гепатитов А и В в анамнезе, участники не злоупотребляли алкоголем, им было выполнено два ультразвуковых исследования за последние 10 лет.

В начале исследования у 24% участников была выявлена НАЖБП. За период наблюдения в среднем в течение 11,3 года у 16,1% из 728 пациентов с НАЖБП развился сахарный диабет 2 типа по сравнению с 3,1% из 2346 пациентов, у которых не было НАЖБП. Некорrigированное отношение шансов для этой взаимосвязи составило 6,05 (p<0,001).

После мультивариантного анализа, направленного на различные сопутствующие факторы, включая возраст, пол, индекс массы тела, анамнез сахарного диабета у родственников и дислипидемию, отношение шансов оставалось достоверным на уровне 2,82 (p<0,001).

Во французском исследовании принимали участие пациенты (n=5671) в возрасте от 20 до 57 лет с i2 факторами сердечно-сосудистого риска. Всем пациентам было выполнено как минимум одно ультразвуковое исследование сонных артерий с целью измерения толщины КИМ и выявления атеросклеротических бляшек.

Показатель толщины КИМ был достоверно выше у 1871 пациента с НАЖБП по сравнению с 3800 пациентами без нее (0,64 и 0,61 мм соответственно; p<0,001). Также у лиц с НАЖБП чаще отмечались атеросклеротические бляшки в сонных артериях (44 и 37% соответственно; p<0,001), показатель по Фрамингемской шкале риска был выше (15 и 8; p<0,001).

<http://www.medscape.com/cardiology>

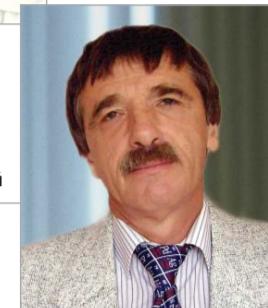
По материалам сайта [www.webcardio.org](http://www.webcardio.org)

**П.О. Колесник**, Науково-тренінговий консультативно-діагностичний центр сімейної медицини та долікарської допомоги, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, **А.В. Кедик**, кафедра терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, **О.О. Куцин**, кафедра госпітальної терапії медичного факультету Ужгородського національного університету, **О.В. Ариповський**, Державний науковий центр прикладної мікробіології та біотехнології, м. Оболенськ (РФ)

# Оцінка можливостей скринінгу дисліпідемії та доцільності призначення статинів пацієнтам з ожирінням у практиці сімейного лікаря



П.О. Колесник



О.В. Ариповський

Проблема надмірної маси тіла та ожиріння є надзвичайно актуальною як у світі загалом, так і в Україні зокрема і набуває дедалі більшого резонансу. У засобах масової інформації все частіше зустрічаються твердження на кшталт «Ожиріння – глобальна катастрофа» або ж «Ожиріння – епідемія ХХІ століття»: рекламируються різноманітні дієти, засоби та методи для схуднення, проте ці інформаційні потоки не зосереджують уваги споживачів на суті зазначененої проблеми та ризиках, які вона зумовлює, а лише приховують нагальні питання за маскою естетичних і косметичних дефектів, які здебільшого турбують осіб з ожирінням. У 2000 році ВООЗ уперше запропонувала використання терміна «епідемія» для характеристики ситуації з ожирінням, що склалася у світі: визнано, що кількість людей з надмірною масою тіла та ожирінням прогресивно збільшується. Загальновідомо, що наслідки ожиріння населення є вкрай негативними – цей патологічний стан корелює з підвищеним захворюваності, смертності, погіршенням якості життя, а також є значим соціально-економічним тягарем для країн світу. Поряд з курінням ожиріння є однією з найважливіших причин смертності, які можна попередити. За даними європейського сегмента ВООЗ, щороку надмірна маса тіла зумовлює мільйон смертей тільки в Європейському регіоні. Як свідчать результати незалежного скринінгового анкетування населення Закарпатської області, проведеного у 2010-2011 роках, актуальність проблеми у краї відповідає світовим тенденціям, адже близько 50% її жителів середнього і похилого віку мають надмірну вагу або страждають на ожиріння.

Доведено, що в системі медичної допомоги населенню у зменшенні смертності від патологічних станів, які можна попередити, ключовою фігурою є сімейний лікар. До першочергових завдань сімейного лікаря входить проведення доказового скринінгу в популяції з метою раннього виявлення найпоширеніших факторів ризику і субклінічних захворювань та попередження їх розвитку.

**!** Звичайно, робота з пацієнтами, які страждають на ожиріння, і профілактичні заходи з усунення наслідків, пов'язаних із цією проблемою, мають стати одними з основних завдань лікаря первинної ланки.

Український сімейний лікар, загнаний у глухий кут нездовільним фінансовим становищем, необхідністю фальсифікацій і подання неадекватної статистики, проведением формальної диспансеризації та нескінченними чергами пацієнтів із застудними захворюваннями (які домінують у практиці сімейного лікаря і здебільшого не потребують лікування), має нарешті усвідомити свою роль у здійсненні доказового скринінгу ожиріння та дисліпідемії серед обслуговуваного населення, необхідність адекватного консультування цих осіб та призначення їм адекватної превентивної терапії. Американською робочою групою з розробки профілактичних програм США (USPSTF), яка вважається еталоном у світі, визначено обсяги і періодичність скринінгових заходів, розроблених на основі доказів.

**!** Так, згідно з рекомендаціями USPSTF (2012) скринінг ожиріння слід обов'язково проводити в когорті пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та цукровим діабетом (рівень доказів А). У разі виявлення ожиріння сімейний лікар повинен здійснювати інтенсивне консультування з метою корекції цього фактора ризику (рівень доказів В), а показники ліпідограми необхідно контролювати в популяції у всіх чоловіків, починаючи з 35-річного віку, і у жінок після 40 років за наявності ризику серцево-судинних захворювань (рівень доказів А).

Під час планування заходів скринінгу лікар первинної ланки має розуміти складний каскад патологічних процесів, які відбуваються в організмі пацієнта з ожирінням. Жирова тканина є ендокринним органом, що продукує адіпокіні, які відіграють важливу роль у патогенезі запалення, дисліпідемії та АГ, підвищуючи загальний ризик серцево-судинної захворюваності та смертності серед пацієнтів з ожирінням, метаболічним синдромом (МС), цукровим діабетом 2 типу.

**!** Як свідчать результати останніх наукових досліджень, 65% пацієнтів з ожирінням страждають на АГ і можуть мати метаболічні порушення у вигляді інсульнорезистентності, атерогенної дисліпідемії. Найчастіше у хворих з ожирінням спостерігаються такі ліпідні порушення, як підвищення рівня дрібних частинок ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) у плазмі крові, що нерідко асоціюється з підвищеним рівнем тригліцидів (ТГ) та зниженням рівня холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ).

Також встановлено, що у пацієнтів з високим рівнем дрібних частинок ЛПНЩ спостерігається підвищення ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС) у 3-7 разів незалежно від загального рівня ХС. Дрібні частинки ЛПНЩ також є маркером для визначення тяжкості перебігу МС, проте, незважаючи на клінічну значимість цього показника, можливість його визначення на рівні первинної медико-санітарної допомоги (ПМСД) є вкрай обмеженою. Згідно з даними останніх епідеміологічних досліджень існує обернений зв'язок між рівнем тестостерону та показниками загального холестерину (ЗХС), ХС ЛПНЩ і ТГ. Надмірна маса тіла, ожиріння та асоційовані з ними гіперінсульнізм пригнічують синтез глобуліну, який зв'язує статеві стероїди, що призводить до зниження рівня циркулюючого тестостерону та зменшує вплив лютеїнізуючого гормона на яєчка. Крім цього, інсульн і лептин мають гальмуючий ефект на стероїдогенез. Надмірна маса тіла зумовлює зростання трансформації андрогенів у естрогени через підвищення рівня

адіпокінів. Наслідком такого поліетіологічного зниження рівня тестостерону є атерогена дисліпідемія.

**!** Порушення ліпідного обміну є важливим елементом хибного кола при ожирінні та МС, і такі пацієнти потребують призначення гіполіпідемічної терапії. Покращення ліпідного профілю можна досягти завдяки модифікації способу життя та застосуванню гіполіпідемічних препаратів.

Можливості немедикаментозних заходів щодо корекції ліпідного профілю значні, але не безмежні: навіть сувере дотримання дієтичного режиму та режиму фізичної активності, які, безумовно, є необхідними, дозволяють знизити рівень ЗХС не більше ніж на 10%. Все ж таки варто пам'ятати, що зменшення маси тіла навіть на один кілограм позитивно впливає на ліпідний спектр крові: рівень ЗХС знижується на 0,05 ммоль/л, ХС ЛПНЩ – на 0,02 ммоль/л, ТГ – на 0,015 ммоль/л, а рівень ХС ЛПВЩ підвищується на 0,009 ммоль/л. На перший погляд, ці цифри здаються незначними, проте коли йдеться про десятки кілограмів зменшеної ваги, то такий вплив на ліпідемію може сприяти зниженню дози статину.

**!** Унікальність статинотерапії зумовлена не лише прямою гіполіпідемічною дією, а й віддаленими плейотропними метаболічними ефектами. Статини визнані золотим стандартом лікування атерогенної дисліпідемії. Серед низки статинів різного покоління найбільш виражену дію щодо покращення ліпідного спектра чинить розувастатин, ефективність якого було доведено в дослідженнях MERCURY I, JUPITER, COMETS, LUNAR та ін. На сьогодні розувастатин – єдиний препарат із групи статинів, який має доказову базу щодо регресу атеросклеротичних бляшок.

Незважаючи на доведену високу ефективність статинів, частота використання цієї групи лікарських засобів в Україні дуже низька й не відповідає

рівно захворюваності населення на серцево-судинну патологію. Згідно зі статистичними даними щонайменше 12 млн пацієнтів в Україні потребують застосування статинів, тоді як лише 1% (0,12 млн) осіб щодня приймають одну рекомендовану дозу одного зі статинів. Очевидним є нерозуміння пацієнтом значення статинотерапії, що призводить здебільшого до ігнорування прийому цих препаратів, навіть якщо вони були призначені лікарем.

**Відсутність симптоматики у багатьох пацієнтів із дисліпідемією призводить до формування у них ілюзії власного здоров'я, що знижує їх прихильність до лікування, тому марними є очікування від них свідомого довготривалого застосування статинів та корекції способу життя.**

Звичайно, для забезпечення комплаенсу стосовно статинотерапії необхідна й чітка мотивація лікаря. З цього приводу варто описати результати скринінгового анкетування сімейних лікарів Закарпатської області під час курсів спеціалізації та передаєтасяційних циклів на факультеті післядипломної освіти УжНУ (осіб середнього віку і старших, чий індекс маси тіла (ІМТ) здебільшого був далеким від ідеального). Нами оцінювалася кількість лікарів, які хоча б одноразово проводили контроль власної ліпідограми, і результати виявилися невтішними – частка «свідомих» лікарів рідко перевищувала 10%. Серед лікарів, у яких було виявлено порушення показників ліпідного обміну, кількість осіб, які отримували статинотерапію, рідко перевищувала показник 15%.

**Очевидним є факт відсутності у лікарів розуміння доцільності діагностики та корекції дисліпідемії. Звичайно, за такої слабкої мотивації лікарів первинної ланки щодо призначення статинотерапії і низької обізнаності щодо її необхідності та ефективності зрозумілою стає причина катастрофично незначної кількості пацієнтів, які отримують статини.**

Безумовно, профілактика будь-якого захворювання ефективніша, ніж його лікування, як у медичному, соціальному, так і в економічному аспекті. Так, реалізація первинної та вторинної профілактики має посідати домінуюче місце в роботі сімейного лікаря і вимагає від нього зусиль, спрямованих на боротьбу з атерогенною дисліпідемією та факторами, які її провокують.

Знання алгоритму відбору пацієнтів для статинотерапії, вибору адекватного препарату та контролю за його ефективністю, оцінка досягнення цільових рівнів холестерину є першочерговими завданнями, які постають сьогодні перед сімейним лікарем. Нами накопичено значний досвід щодо застосування розувастатину (Розарт, Actavis) у первинній медичній практиці для лікування пацієнтів з IХС, МС та іншими станами, які перебігають на фоні дисліпідемії. Співвідношення «ціна–якість», висока ефективність та можливість призначення в різних дозуваннях (5, 10, 20, 40 мг) дозволили рекомендувати Розарт для широкого використання в амбулаторній практиці сімейного лікаря з метою корекції ліпідних порушень при захворюваннях серцево-судинної системи.

Незважаючи на значний досвід застосування статинів, багато ключових моментів до цього часу залишаються суперечливими. Зокрема, існують принципово різні підходи щодо дозування статинів у різних країнах. Так, очевидним є той факт, що американський підхід стосовно старту статинотерапії та вибору дози препаратів цієї групи для корекції дисліпідемії є більш агресивним порівняно з європейським. Зокрема, згідно з американськими рекомендаціями останнього перегляду пропонується розпочинати статинотерапію з метою первинної профілактики у пацієнтів з ризиком  $\geq 2,5\%$  за шкалою SCORE незалежно від рівня ХС ЛПНЩ, тоді

як у європейських рекомендаціях має значення вихідний рівень ХС паралельно з оцінкою ризику серцево-судинних подій. Унаслідок такої агресивної стратегії зростає кількість пацієнтів віком понад 40 років, яким рекомендовано пожиттєве лікування статинами.

**! Також існує принципова різниця між американською та європейською тактикою підбору доз статинів. Згідно з останніми рекомендаціями СІА інтенсивність статинотерапії залежить від клінічної ситуації: так, пацієнтам з клінічними проявами атеросклерозу чи первинним підвищенням рівня ХС ЛПНЩ  $\geq 4,9$  ммол/л одразу показана висока інтенсивність статинотерапії (наприклад, доза розувастатину в цьому випадку має становити 20-40 мг). В інших випадках рекомендовано обирати статинотерапію середньої або високої інтенсивності, причому рішення ухвалює лікар залежно від конкретної ситуації. У рекомендаціях ESC запропоновано медикаментозне зниження рівня ХС ЛПНЩ з метою первинної профілактики у випадках, коли загальний серцево-судинний ризик (ССР) високий чи дуже високий, та у пацієнтів з помірним ризиком, якщо рівень ХС ЛПНЩ перевищує 2,5 ммол/л, поряд з корекцією способу життя.**

Слід зазначити, що підбір доз згідно із цією стратегією залежить від вихідного рівня ХС ЛПНЩ або ЗХС.

Залишаються відкритими питання, з якою частою виявляють дисліпідемії у субклінічних пацієнтів з ожирінням і наскільки обґрунтованим є призначення статинотерапії у цій когорті хворих, враховуючи відсутність можливостей для проведення рутинної ліпідограми у практиці сімейного лікаря.

З метою оцінки частоти дисліпідемії у пацієнтів з ожирінням та МС для визначення доцільності й ефективності призначення їм статинотерапії, зокрема розувастатину, нами проведено клінічне дослідження в рамках проекту «Скринінгове дослідження частоти факторів серцево-судинного ризику та дисліпідемії у пацієнтів з ожирінням та метаболічним синдромом і оцінка можливостей їх корекції». Проект був ініційований Науково-тренінговим консультативно-діагностичним центром сімейної медицини та долікарської допомоги Інституту післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету.

### Матеріали і методи

У ході дослідження було обстежено 46 пацієнтів, які зверталися за допомогою до амбулаторії сімейної медицини Ужгородського міського Центру ПМСД за період з листопада 2013 року по лютий 2014 року.

В обстежених осіб оцінювали такі дані: вік, стать, рівень загального ССР, ІМТ, рівень ЗХС, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ТГ, коефіцієнту атерогенності (КА) та глюкози натще. Показники ліпідограми визначали за допомогою спектрофотометричного методу.

На основі досліджуваних показників пацієнтів було розподілено на 3 групи: перша група – хворі з ожирінням I ступеня та нормальним рівнем цукру натще (далі – пацієнти з ожирінням); друга група – хворі з ожирінням, АГ, дисліпідемією та гіперглікемією натще (далі – пацієнти з МС); третя група (контрольна) – чоловіки та жінки віком понад 40 років з нормальними показниками ліпідного спектра, з нормальним рівнем глюкози натще, без ожиріння (далі – практично здорові). Пацієнти з ожирінням становили 34,8% обстежених (16 осіб), з МС – 39,1% (18 осіб), 26,1% (12 осіб) були практично здоровими.

Згідно з умовами включення в дослідження пацієнти не мали отримувати статинотерапію щонайменше протягом одного місяця до скринінгу.

Хворим, у яких було виявлено атерогенну дисліпідемію, призначали стартову дозу Розарту відповідно до початкового рівня ХС ЛПНЩ та ССР.

Ефективність статинотерапії оцінювали через один місяць від початку лікування шляхом порівняння результатів ліпідограм до і після лікування.

### Результати і обговорення

Під час аналізу даних пацієнтів першої і другої груп отримано такі показники: вік хворих на момент звернення становив  $56,0 \pm 1,4$  року, ІМТ –  $33,4 \pm 0,7$  кг/м<sup>2</sup>, що дозволяло зарахувати їх до тематичних груп. Згідно з даними оцінки показників ліпідограм у хворих тематичних груп рівень ЗХС становив  $5,19 \pm 0,3$  ммол/л, ЛПВЩ –  $1,10 \pm 0,04$  ммол/л, ЛПНЩ –  $3,08 \pm 0,2$  ммол/л, ТГ –  $3,12 \pm 0,5$  ммол/л, КА –  $3,8 \pm 0,3$ , глюкози натще –  $4,8 \pm 0,4$  ммол/л. Натомість у контрольній групі практично здорових осіб віком  $52,0 \pm 1,6$  року ІМТ становив  $23,8 \pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>, а показники ліпідного профілю залишалися в межах норми.

Пацієнти першої групи мали помірний ССР за рахунок наявності одного або двох факторів ризику (ожиріння, обтяжений сімейний анамнез або куріння, наявність м'якої АГ), у хворих другої групи виявлено високий додатковий ССР (через наявність МС та АГ 1-го або 2-го ступеня), у пацієнтів третьої групи зареєстровано загальнопопуляційний ССР. Відповідно до ССР обстежених згідно з рекомендаціями ESC нами визначено цільові рівні показників ліпідограми, що становили для пацієнтів першої групи (помірний ССР): ЗХС  $<5$  ммол/л, ХС ЛПНЩ  $<3$  ммол/л, ХС ЛПВЩ  $\geq 1$  ммол/л для чоловіків та  $\geq 1,3$  ммол/л для жінок, ТГ  $<2,7$  ммол/л. Для пацієнтів другої групи (високий додатковий ССР) цільові показники були такими: ЗХС  $<4,5$  ммол/л, ХС ЛПНЩ  $<2,5$  ммол/л, ХС ЛПВЩ  $\geq 1$  ммол/л для чоловіків і  $\geq 1,3$  ммол/л для жінок, ТГ  $<2,3$  ммол/л.

Порівнюючи показники ліпідограми хворих з ожирінням та практично здорових осіб, ми виявили достовірні відмінності за показниками ЗХС –  $5,37 \pm 0,35$  проти  $3,83 \pm 0,25$  ммол/л ( $p < 0,01$ ); за рівнем ХС ЛПНЩ –  $3,56 \pm 0,3$  порівняно з  $2,11 \pm 0,2$  ммол/л ( $p < 0,01$ ); за значенням КА –  $3,88 \pm 0,31$  проти  $2,34 \pm 0,26$  ( $p < 0,01$ ). Серед пацієнтів з ожирінням виявлено близько 60% осіб, у яких показники ліпідограмами перевищували цільові значення, враховуючи наявність загального ССР (рис. 1).

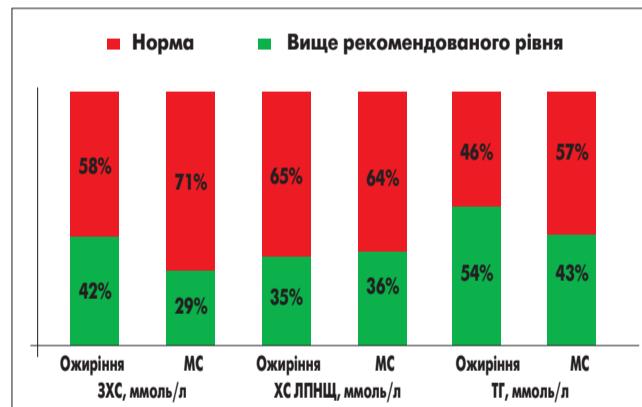


Рис. 1. Структура груп залежно від показників ліпідограмми

Порівнюючи показники ліпідограми пацієнтів з МС (друга група) та практично здорових осіб (третя група), ми встановили достовірну різницю за такими показниками: ІМТ –  $32,52 \pm 0,5$  проти  $23,84 \pm 0,28$  кг/м<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ); ЗХС –  $5,20 \pm 0,45$  проти  $3,83 \pm 0,25$  ммол/л ( $p < 0,01$ ); за рівнем ХС ЛПНЩ –  $3,19 \pm 0,36$  та  $2,11 \pm 0,2$  ммол/л ( $p < 0,01$ ); за значенням КА –  $4,08 \pm 0,46$  та  $2,34 \pm 0,26$  ( $p < 0,01$ ). Тільки близько 30% обстежених з МС мали нормальні рівні показників ліпідного спектра (рис. 1).

При порівнянні результатів ліпідограм тематичних хворих з ожирінням та пацієнтів з МС достовірних відмінностей не виявлено за жодним із показників.

Під час порівняння цих груп чоловіків і жінок встановлено достовірні відмінності за віком –  $56,8 \pm 1,44$  проти  $52,2 \pm 1,57$  року ( $p=0,039$ ) та за

Продовження на стор. 38.

**П.О. Колесник**, Науково-тренінговий консультаційно-діагностичний центр сімейної медицини та долікарської допомоги, факультет післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, **А.В. Кедик**, кафедра терапії та сімейної медицини факультету післядипломної освіти та доуніверситетської підготовки Ужгородського національного університету, **О.О. Куцин**, кафедра госпітальної терапії медичного факультету Ужгородського національного університету, **О.В. Ариповський**, Державний науковий центр прикладної мікробіології та біотехнології, м. Оболенськ (РФ)

# Оцінка можливостей скринінгу дисліпідемії та доцільності призначення статинів пацієнтам з ожирінням у практиці сімейного лікаря

Продовження. Початок на стор. 36.

Таблиця. Вибір дози Розарту залежно від вихідних рівнів ХС ЛПНЩ для досягнення цільових значень ліпідного спектра\*

Початковий рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Цільові рівні ХС ЛПНЩ	
	<3 ммоль/л, для пацієнтів з помірним загальним ССР (пацієнти першої групи)	<2,5 ммоль/л, для пацієнтів з високим загальним ССР (пацієнти другої групи)
>6,2	40 мг**	
5,2-6,2	20 мг	40 мг
4,4-5,2	10 мг	20 мг
3,9-4,4	5 мг	10 мг
3,4-3,9	5 мг	5 мг
2,9-3,4	5 мг	5 мг
2,3-2,9	-	5 мг
1,8-2,3	-	-

\*Розроблено на основі рекомендацій ESC/AHA, Асоціації кардіологів України та результатів дослідження MERCURY-II.

\*\*Якщо цільового рівня досягти не вдалося, то необхідно прагнути зниження вихідного рівня ЛПНЩ не менше ніж на 50%.

показниками ХС ЛПВЩ –  $1,17 \pm 0,06$  проти  $1,03 \pm 0,05$  ммоль/л ( $p=0,05$ ), причому ХС ЛПВЩ у чоловіків був у межах норми, тоді як у жінок він був дещо нижчим (норма ХС ЛПВЩ для чоловіків  $\geq 1$  ммоль/л, для жінок  $\geq 1,3$  ммоль/л).

Крім визначення достовірних відмінностей між показниками різних груп, нами було здійснено кореляційний аналіз усередині груп тематичних пацієнтів.

У хворих першої групи виявлено прямий зв'язок середньої сили між IMT та рівнем ЗХС ( $r=0,5$ ), IMT і ХС ЛПНЩ ( $r=0,4$ ), IMT та ТГ ( $r=0,56$ ), IMT і КА ( $r=0,34$ ), зворотний середній зв'язок між віком та рівнем ХС ЛПВЩ ( $r=-0,52$ ). Аналогічні кореляційні зв'язки встановлено і у групі пацієнтів з МС: між IMT та ЗХС ( $r=0,42$ ), IMT і ХС ЛПНЩ ( $r=0,37$ ), IMT та ТГ ( $r=0,46$ ). Таким чином, із збільшенням IMT достовірно підвищувалися рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ і ТГ, крім того, у осіб першої групи з віком знижувалися показники ЛПВЩ.

В осіб чоловічої статі віком  $<55$  років виявлено прямий сильний зв'язок між IMT та ЗХС ( $r=0,86$ ), IMT і ХС ЛПНЩ ( $r=0,95$ ), IMT та ТГ ( $r=0,76$ ), IMT і КА ( $r=0,69$ ). Водночас серед чоловіків, старших 55 років, встановлено пряму сильну кореляцію між віком та IMT ( $r=0,73$ ), середній кореляційний зв'язок між віком і ХС ЛПНЩ ( $r=0,50$ ), IMT та ХС ЛПНЩ ( $r=0,47$ ), IMT і КА ( $r=0,55$ ) та зворотний зв'язок середньої сили між IMT і ХС ЛПВЩ ( $r=-0,67$ ). Таким чином, у чоловіків збільшення IMT асоціювалося з підвищенням рівнів ХС ЛПНЩ та показників КА незалежно від віку, а в обстежених віком понад 55 років збільшення IMT корелювало зі зниженням рівня ХС ЛПВЩ.

У групі жінок виявлено прямий середній зв'язок між показниками IMT та ЗХС ( $r=0,54$ ), IMT і ЛПНЩ ( $r=0,44$ ), IMT та КА ( $r=0,55$ ).

На підставі порівняння отриманих показників ліпідограми пацієнтів з ожирінням та осіб з МС із цільовими показниками ХС і його фракцій, та з урахуванням їх загального ССР, нами було призначено Розарту у дозі 5, 10 чи 20 мг (табл.).

Препарат отримували 67% пацієнтів з ожирінням та 71% обстежених з МС. Частота призначення

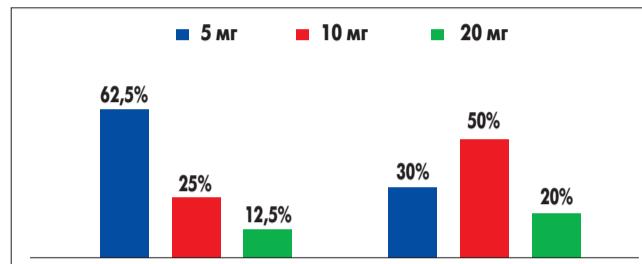


Рис. 2. Розподіл пацієнтів залежно від початкової дози Розарту

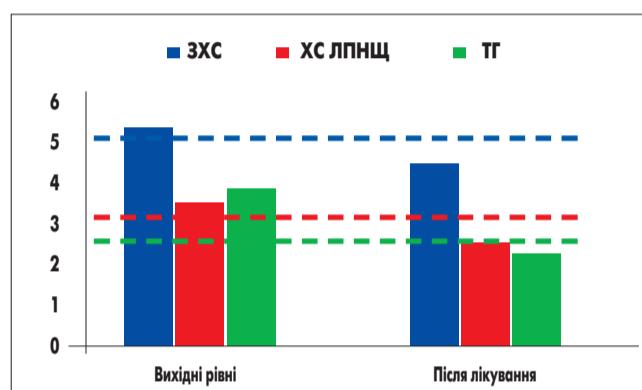


Рис. 3. Оцінка динаміки показників ліпідного спектра у пацієнтів з ожирінням на фоні прийому Розарту\*

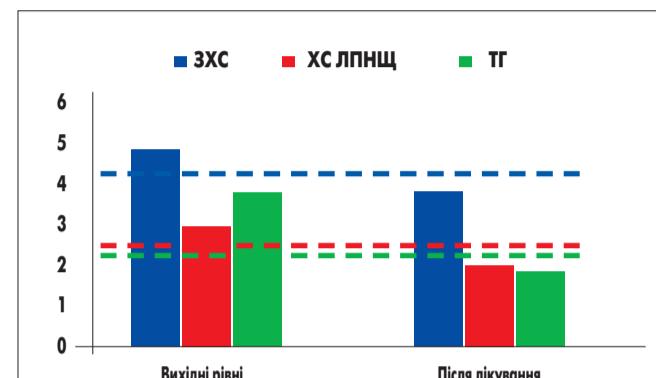


Рис. 4. Оцінка динаміки показників ліпідного спектра у пацієнтів з МС на фоні прийому Розарту\*

\*Пунктирною лінією позначено цільові рівні відповідних показників.

$2,2 \pm 0,11$  ммоль/л, ТГ –  $2,0 \pm 0,3$  ммоль/л (рис. 4). Цільового рівня ХС ЛПНЩ досягли 75% осіб з ожирінням та 80% обстежених з МС, що свідчить про високу ефективність Розарту.

## Перспективи подальших досліджень

У всіх пацієнтів поряд із традиційною методикою оцінки дисліпідемії досліджували рівні жирних кислот у плазмі крові, визначені за допомогою методу газової хроматографії, результати аналізу яких будуть опубліковані пізніше. Імовірно, із збільшенням маси тіла зберігатиметься тенденція до зростання показників ліпідограми, що, у свою чергу, зумовлюватиме збільшення вихідної дози статину для корекції дисліпідемії. З цією метою нами продовжено підбір пацієнтів з надмірюююю масою тіла та різними ступенями ожиріння (I, II, III ст.) для оцінки стану ліпідного спектра у хворих цих груп, визначення їх потреби у статинотерапії, встановлення стартової дози та аналізу впливу Розарту на показники ліпідемії.

Список літератури знаходитьться в редакції.

## Висновки

- 65% пацієнтів з ожирінням та 71% обстежених з МС мали підвищенні рівні ЗХС, ХС ЛПНЩ відповідно і високий КА, а отже, потребували статинотерапії.
- Під час порівняння результатів обстеження пацієнтів з ожирінням і МС з даними практично здорових осіб виявлено достовірні відмінності за показниками IMT, рівнів ЗХС та ХС ЛПНЩ, а також за КА.
- Водночас достовірних відмінностей під час порівняння показників ліпідограми тематичних пацієнтів першої і другої груп не виявлено. Це підтверджує той факт, що більшість пацієнтів з ожирінням без інших клінічних проявів та пацієнтів з МС мають атерогенну дисліпідемію та потребують її корекції.
- Незалежно від статі і віку пацієнтів при збільшенні IMT спостерігається зростання показників ЗХС, ХС ЛПНЩ та КА. У чоловіків віком понад 55 років на тлі збільшення IMT було виявлено зниження показників ХС ЛПВЩ.
- 67% пацієнтів з ожирінням та 71% обстежених з МС потребували призначення Розарту. Особам з ожирінням найчастіше призначали Розарту у дозі 5 мг, особам з МС – 10 мг. Через 1 міс після початку лікування цільового рівня ХС ЛПНЩ досягли 75% пацієнтів першої групи та 80% хворих другої групи.



**А.Н. Беловол**, академик НАН Украины, д.м.н., профессор; **И.И. Князькова**, д.м.н., профессор, Харьковский национальный медицинский университет

# Стабильная стенокардия напряжения: фокус на молсиодомин

**Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что ишемическая болезнь сердца (ИБС) в XXI ст. остается важнейшей проблемой в терапевтической практике во всем мире.**

**ИБС является важнейшей проблемой здравоохранения и в нашей стране. По данным Центра медицинской статистики Минздрава Украины, в 2012 г. зарегистрировано 9 028 604 случая ИБС и 50 562 случая инфаркта миокарда (среди трудоспособных лиц, соответственно, 2 612 224 и 14 688 случаев). Распространенность ИБС увеличивается с возрастом пациента, поэтому данное заболевание чаще встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, нередко имеющих несколько сопутствующих патологий и вынужденных принимать большое количество препаратов.**

Стабильная стенокардия считается одной из наиболее распространенных форм ИБС. Своевременная диагностика и эффективное лечение пациентов со стабильной стенокардией могут существенно снизить риск развития инфаркта миокарда, сердечной недостаточности и увеличить продолжительность их жизни. В основе клинических проявлений стабильной стенокардии лежит преходящая ишемия миокарда, обусловленная несоответствием между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой. В условиях ишемии происходит перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция, что, в свою очередь, приводит к нарушению расслабления миокарда во время диастолы и нарушению диастолического наполнения коронарных артерий, провоцируя возникновение приступа стенокардии. В большинстве случаев причиной стенокардии является атеросклеротическое поражение коронарных артерий. Следует отметить, что тенденцией нынешнего времени является существенное увеличение количества пациентов, у которых после инвазивных вмешательств (коронарной ангиопластики и аортокоронарного шунтирования) возобновились приступы стенокардии. Так, в исследовании Е.Ю. Хоткевич и соавт. (2008), в которое вошли 244 больных, через 5,4 года свободными от стенокардии после полной реваскуляризации миокарда были 25,6% пациентов, тогда как при неполной реваскуляризации этот показатель был равен 17,1%. В другом исследовании через 7 лет после проведения множественной аутоартериальной реваскуляризации миокарда отсутствие стенокардии было выявлено у 75 и у 33% пациентов ( $p<0,01$ ) соответственно. В исследовании А.Т. Теплякова и соавт. показано, что через 71 мес после операции коронарного шунтирования причиной нарастания коронарной недостаточности является закрытие шунтов – в 58,1% случаев автономных и в 46,2% артериальных – и в 88,2% случаев гемодинамически значимое стенозирование начальных коронарных артерий.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии (2013) выделяются две основные цели фармакологического лечения больных стабильной ИБС: облегчение симптомов и предотвращение возникновения сердечно-сосудистых событий.

1. Облегчение симптомов стенокардии. Быстро действующие препараты нитроглицерина способны обеспечить немедленное облегчение симптомов стенокардии сразу после начала приступа или когда симптомы могут появиться (немедленное лечение или профилактика стенокардии). Антишемические препараты, а также изменение образа жизни, регулярные физические тренировки, обучение пациента, реваскуляризация — все перечисленные методы играют свою роль в минимизации или ликвидации симптомов в течение длительного времени (долгосрочная профилактика).

2. Предотвращение возникновения сердечно-сосудистых событий. Усилия по предотвращению инфаркта миокарда и смерти от ИБС направлены в первую очередь на снижение случаев острого тромбообразования и возникновения желудочковой дисфункции. Эти цели достигаются за счет фармакологических воздействий или изменения образа жизни и включают: снижение прогрессирования атеросклеротической бляшки; стабилизацию бляшки путем уменьшения воспаления; предотвращение тромбоза, способствующего разрыву или эрозии бляшки. У пациентов с тяжелыми поражениями коронарных артерий, снабжающих большую площадь миокарда, что обусловливает

высокий риск осложнений, сочетание фармакологической и реваскуляризующей стратегий дает дополнительные возможности для улучшения прогноза за счет повышения перфузии миокарда или предоставления альтернативных путей перфузии.

Выбор метода лечения стабильной стенокардии напряжения во многом зависит от тяжести стенокардии и прогноза заболевания. Если у пациента риск развития инфаркта миокарда и внезапной смерти невысок, рекомендуется отдавать предпочтение неинвазивным вмешательствам, а медикаментозной терапии.

В рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению стабильной стенокардии профилактику приступов рекомендовано начинать с назначения  $\beta$ -адреноблокаторов и/или блокаторов кальциевых каналов; в качестве препаратов 2-го ряда рекомендуется добавлять длительно действующие нитраты, изавбрани или препараты метаболического действия (тритметазидин) в соответствии с показателями частоты сердечных сокращений, артериального давления и переносимостью препаратов. Эффективность антиангинальных препаратов подтвержена значительной индивидуальной вариабельностью. Для достижения более полного действия нередко используют комбинации разных антиангинальных препаратов. Терапию считают эффективной, если удается устраним стенокардию полностью или перевести больного в I функциональный класс из более высокого класса при сохранении хорошего качества жизни. Если лечение 2 препаратами не позволяет добиться уменьшения симптомов, то целесообразно оценить возможность проведения перекапсуляризации миокарда.

Органические нитраты в составе комбинированной терапии получают 61% пациентов с ИБС в США. У больных ИБС со стенокардией органические нитраты оказывают следующие полезные фармакологические эффекты:

- 1) снижают потребление миокардом кислорода (уменьшают пред- и постнагрузку за счет расширения системных вен и артерий);
  - 2) увеличивают и перераспределяют коронарный кровоток в пользу ишемизированного миокарда (за счет уменьшения внутримиокардиального напряжения и снятия ишемической контрактуры миокарда);
  - 3) частично компенсируют нарушение эндотелиальной функции в процессе высовобождения НО за счет возмещения недостатка эндотелий зависимого фактора релаксации;
  - 4) улучшают реологические свойства крови (увеличивается подвижность эритроцитов и ингибирование агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов).

Однако органические нитраты зачастую плохо переносятся пациентами, так как обусловливают побочные эффекты: сильную головную боль, тошноту, гиперемию лица, артериальную гипотензию, сердцебиение и др. Кроме того, при регулярном приеме возможно развитие толерантности к данной группе препаратов. В качестве альтернативы нитратам при ИБС успешно применяют препарат группы сидониминов — Силнофарм (молсидомин).

Молсидомин является прямым донатором оксида азота ( $\text{NO}$ ), обладает антиишемическим действием, схожим с таковым изосорбид-динаитрата. Гемодинамические эффекты активного метаболита молсидомина  $\text{SIN}-1$  близки к таковым у органических нитратов. Биодоступность Сиднофарма при приеме внутрь составляет 44–59%, действие начинается через 20 мин после приема внутрь, достигая максимума через 30–60 мин, и длится 6 ч. Сопоставимыми дозами изосорбиды



А.Н. Беловол



И.И. Князьково

улучшили результаты лечения ИБС, но полностью не решили эту остающуюся актуальной проблему. В арсенале врача для успешного медикаментозного лечения пациента со стабильной стенокардией имеется достаточное количество лекарственных препаратов с доказанными клиническими эффектами. Представлены данные, полученные в многоцентровых исследованиях, свидетельствующие об эффективности и хорошей переносимости Сиднофарма при стабильной стенокардии напряжения. Использование всех возможностей антиангиальной терапии позволяет рассчитывать на получение оптимального результата при лечении больных стабильной стенокардией, что в долгосрочной перспективе не уступает методам инвазивного лечения.

Таким образом, достижения медицинской науки последних десятилетий хотя и

Список литературы находится в редакции.

# Моксогама®

моксонідин 0,2 мг, 0,3 мг, 0,4 мг



ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ  
З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ,  
ОСОБЛИВО ПРИ ВИBORІ ДОДАТКОВОГО ЗАСОBU  
ДЛЯ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ<sup>1</sup>



Позитивний вплив на вуглеводний  
обмін<sup>2, 3</sup>



Зменшує вираженість  
мікроальбумінурії<sup>4</sup>



Варіабельність дозування<sup>5</sup>



**Фармакотерапевтична група.** Антиадренергічні засоби з центральним механізмом дії.

**Склад:** 1 таблетка містить моксонідину 0,2 мг, або 0,3 мг, або 0,4 мг.

**Показання:** артеріальна гіпертензія.

**Побічні ефекти**

Найчастіші побічні ефекти моксонідину включають сухість у роті, запаморочення, сонливість і загальну слабкість/астенію. Ці симптоми часто зменшуються після кількох тижнів лікування.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення/вертиго, сонливість, непритомність.

З боку шлунково-кишкового тракту: сухість у роті, діарея, нудота/блювання, диспепсія.

З боку органів зору та лабіrintу: дзвін у вухах.

З боку шкіри та підшкірної тканини: реакції гіперчутливості, у тому числі висипання, свербіж; ангіоневротичний набряк.

З боку серцево-судинної системи: брадикардія, артеріальна гіпотензія (у тому числі ортостатична гіпотензія).

З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини: біль у спині, біль у шії.

Психічні порушення: безсоння; знervованість.

Загальні порушення: астенія; набряк.

1. Fenton C., Keating G.M., Lyseng-Williamson K.A. Moxonidine: a review of indications for use in essential hypertension. Adis International Limited, Auckland, New Zealand 2007.  
2. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // J Hypertens Suppl 1999; 17.

3. Sanjuliani A.F., Genelhu de Abreu V., Ueleres Braga J., et al. Effects of moxonidine on the sympathetic nervous system, blood pressure, plasma renin activity, plasma aldosterone, leptin, and metabolic profile in obese hypertensive patients // J Clin Basic Cardiol 2004; 7: 19-25.

4. Krespi P.G., Makris T.K., Hatzizacharias A.N., et al. Moxonidine effect on microalbuminuria, thrombomodulin, and plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with essential hypertension // Cardiovasc Drugs Ther 1998 Oct; 12: 463-7.

5. Інструкція для медичного застосування препарату.

Інформація про лікарський засіб. Рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Лікарський засіб має побічні ефекти та протипоказання.



Представництво компанії «Вьюрг Фарма ГмбХ і Ко. КГ», Німеччина  
04112, Київ, вул. Дегтярівська, 62  
e-mail: info@woerwagpharma.kiev.ua

# Профілактика серцево-судинних ускладнень цукрового діабету з позиції кардіолога

**Тема поєднання артеріальної гіпертензії (АГ) та цукрового діабету (ЦД) традиційно залишається у центрі уваги дослідників та практичних лікарів, і пов'язано це з багатьма проблемами: ефективного контролю артеріального тиску (АТ), підбору препаратів, необхідністю активної профілактики серцево-судинних ускладнень, які є найбільш поширеною причиною смерті у цієї категорії хворих.**

Деякі аспекти ведення пацієнтів з ЦД та АГ ми обговорювали з **головним позаштатним спеціалістом МОЗ України за спеціальністю «Функціональна діагностика»**, завідувачем кафедри функціональної діагностики Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика (м. Київ), доктором медичних наук, професором Олегом Йосиповичем Жаріновим.

## Які аспекти виходять на перший план у лікуванні пацієнтів з ЦД з точки зору лікаря-кардіолога?

— Пріоритети у веденні цих хворих визначаються перш за все тим, що ЦД є не тільки фактором серцево-судинного (СС) ризику, але й станом, який можна повною мірою віднести до СС-захворювань. Деякі автори навіть вважають ЦД еквівалентом ішемічної хвороби серця (ІХС) з огляду на ступінь підвищення ризику виникнення СС-подій.

Обговорюючи питання щодо ведення пацієнтів з ЦД, слід перш за все брати до уваги наявність у них макро- і мікроангіопатії та високого (часто — дуже високого) ризику макросудинних ускладнень. Ще 1998 р. в дослідженні Haffner S.M. et al. було показано, що у пацієнтів з ЦД 2 типу без ІХС частота виникнення інфаркту міокарда подібна до такої у хворих на ІХС але без ЦД. Лікарі, які працюють у клініках, де здійснюються кардіологічні інтервенційні втручання, мають можливість пересвідчитися в цьому у своїй повсякденній практиці, виявляючи при проведенні коронарографії у пацієнтів з ЦД множинні ураження коронарних артерій та прояви системного атеросклерозу. Ці знахідки позначаються на тактиці ведення таких хворих та лікування в них ІХС. Зокрема, це впливає на вибір методу втручання на коронарних судинах: переважно у пацієнтів з ІХС та ЦД використовується метод аортокоронарного шунтування.

## Як впливає на тактику ведення хворих на ЦД наявність у них супутньої АГ?

— Якщо у пацієнтів з ЦД наявна АГ, то ризик виникнення СС-подій у них зростає у кілька разів, тому слід чітко визначати пріоритети у веденні даної категорії хворих. З одного боку, важливим аспектом залишається контроль рівня показників вуглеводного обміну: глукози крові та глікозильованого гемоглобіну, підвищення якого на 1% суттєво збільшує СС-ризик. З іншого боку, безумовним пріоритетом є досягнення цільових рівнів АТ, отже з точки зору впливу на відносне зменшення ризику СС-подій адекватний контроль рівня АТ відіграє важливішу роль, ніж корекція рівня глукози. Це ствердження не означає відсутність необхідності у контролі рівня глукози, а лише підкреслює важливість багатофакторної профілактики, яка має включати вплив на рівень АТ, на показники ліпідного і вуглеводного

обміну шляхом застосування антигіпертензивних, гіполіпідемічних та цукро-знижувальних препаратів.

### Які рівні показників вуглеводного обміну і АТ вважаються сьогодні цільовими для хворих на ЦД?

— За останнє десятиліття відбулися деякі зміни щодо визначення оптимальних рівнів глікозильованого гемоглобіну і АТ у пацієнтів з ЦД і супутньою АГ. Цільовим рівнем глікозильованого гемоглобіну є 7% від загального вмісту гемоглобіну, а надмірне зниження цього показника може асоціюватися з підвищеннем ризику виникнення коронарних подій, що й було показано у дослідженні ACCORD.

Результати цього та інших контролюваних досліджень вплинули також на рекомендації щодо цільових значень АТ у пацієнтів з ЦД.

Якщо розглянути еволюцію поглядів щодо оптимальних рівнів АТ у хворих на ЦД, то насамперед слід згадати перші клінічні дослідження в цій галузі, які були здійснені на початку 90-х років минулого століття і ставили за мету оцінити ефективність зниження АТ при наявності ЦД. До речі, у цих дослідженнях здебільшого використовувалися препарати, які сьогодні з точки зору впливу на метаболічні показники вважаються не найкращими для лікування цієї категорії хворих — тiazидові діуретики та бета-адреноблокатори. Але навіть у цих умовах потужний позитивний вплив на ризик СС-подій, пов'язаний зі зниженням АТ, переважив потенційно несприятливі ефекти, обумовлені погіршенням метаболічних показників, причому це стосувалося хворих з ізольованою систолічною гіпертензією, похилого віку. Отже, протягом приблизно 20 років існувала думка, що в лікуванні пацієнтів з ЦД і АГ слід дотримуватися принципу «чим нижче, тим краще», і вважалося, що цільові рівні АТ у хворих на ЦД мають становити <130/80 мм рт. ст. Ці цифри зберігалися в міжнародних рекомендаціях до 2009 р.

Саме у цей час європейські експерти почали активно обговорювати питання щодо перегляду цільових рівнів АТ. Приводом для цього стали дані деяких ретроспективних аналізів, які свідчили про те, що результати лікування пацієнтів з ЦД у клінічних дослідженнях практично не відрізняються при досягненні рівнів систолічного АТ <130 мм рт. ст. та <140 мм рт. ст. Після отримання результатів ретроспективного аналізу відомого дослідження INVEST було поставлено питання про відсутність достатньої кількості доказів доцільноти зниження систолічного АТ до рівня <130 мм рт. ст., тоді як ефективність досягнення значень <140 мм рт. ст. з точки зору впливу на СС-ризик є безсумнівною.

Крім того, зберігали актуальність дані класичного в галузі лікування АГ дослідження НОТ, які свідчили про те, що

зниження рівня діастолічного АТ <80 мм рт. ст. не асоціюється із втратою превентивної здатності антигіпертензивної терапії. Але найбільш переконливим з точки зору впливу на показники АТ у пацієнтів з ЦД було дослідження ADVANCE, у якому застосування комбінованої антигіпертензивної терапії з використанням інгібітору АПФ і діуретика у хворих з попередніми високими нормальними показниками АТ не асоціювалося з додатковим зниженням ризику СС-подій. Аналіз результатів, отриманих в дослідженні ADVANCE, продемонстрував, що реальний рівень систолічного АТ, який обумовлював додаткове зниження СС-ризику, становив 134 мм рт. ст. На останньому конгресі Європейського товариства кардіологів у Барселоні були оприлюднені результати тривалого спостереження за учасниками дослідження ADVANCE, які свідчили про збереження профілактичного ефекту дослідженого комбінації препаратів протягом 6 років.

Для визначення оптимальних рівнів АТ важливі також результати дослідження ASCOT-BPLA, у якому більш агресивне зниження систолічного АТ (<120 мм рт. ст.) у пацієнтів з ЦД не асоціювалося з подальшим зменшенням СС-ризику.

Відтак при створенні останньої редакції рекомендацій Європейського кардіологічного товариства та Європейського товариства з артеріальної гіпертензії (ESC/ESH, 2013) було вирішено в якості цільових рівнів АТ у пацієнтів з ЦД вважати значення <140/85 мм рт. ст., оскільки доцільність їх досягнення підкріплена достатньою доказовою базою.

### Яка тактика щодо контролю АТ сьогодні вважається вправданою у хворих із нефропатією, що є поширеним ускладненням ЦД?

— У пацієнтів з вираженими проявами нефропатії, особливо за наявності мікро- чи макроальбумінурії, є сенс зменшувати АТ до більш низьких показників, а саме до рівня <130/80 мм рт. ст. Але в реальній практиці результати ефективного лікування АГ у хворих на ЦД з точки зору досягнення цільових цифр АТ є достатньо скромними. Ці труднощі значною мірою пов'язані з порушеннями на тлі ЦД ниркової функції, яка може додатково ускладнюватися при надто швидкому зниженні АТ.

### У зв'язку з цим виникає питання: використання яких антигіпертензивних засобів може бути найбільш доцільним для пацієнтів із ЦД і АГ?

— Без сумніву, антигіпертензивну терапію у цих хворих слід починати з призначення блокаторів ренін-ангіотензинової системи (РАС) — інгібіторів АПФ або сартанів — залежно від типу ЦД, переносимості препаратів та інших факторів. Крім блокаторів РАС, для досягнення цільових рівнів АТ можуть бути використані діуретики, дигідропіридинові або інколи недигідропіридинові антагоністи



О.Й. Жарінов

кальцію, що залежить від конкретної клінічної ситуації. Але лікарі нерідко стикаються з проблемою, коли навіть застосування трьох препаратів першої лінії антигіпертензивної терапії, призначених в адекватних дозах, не дає змоги досягти вказаних цільових рівнів АТ у хворих на ЦД. У таких випадках ми можемо розглядати доцільність застосування препарату центральної дії.

### На які властивості антигіпертензивних засобів слід звернути особливу увагу при виборі терапії для лікування пацієнтів з ЦД?

— Антигіпертензивні препарати, які використовуються для хворих з ЦД, окрім високої ефективності в зниженні АТ мають відзначатися як мінімум нейтральним метаболічним профілем, а найкращим вибором будуть засоби, що позитивно впливають на показники вуглеводного обміну.

Якщо говорити про призначення препаратів центральної дії, то серед представників цієї групи найкраще вивченим та випробуваним у клінічній практиці є препарат моксонідин, який використовується протягом кількох десятиліть. Деякі автори вважають, що застосування моксонідину свого часу забезпечило нові можливості антигіпертензивного лікування, направленого на зниження активності симпатичної нервової системи. Це твердження легко зрозуміти, пригадуючи проблеми, що були пов'язані з переносимістю препаратів центральної дії першого покоління, наприклад клофеліну.

Моксонідин — метаболічно нейтральний препарат. Крім того, його застосування може обумовлювати певні позитивні ефекти, це стосується, зокрема, збільшення чутливості до інсуліну. Також не можна нехтувати тим, що моксонідин безпечно поєднується практично з усіма іншими антигіпертензивними засобами, які стандартно використовуються в лікуванні пацієнтів з ЦД та АГ: інгібіторами АПФ, сартанами, діуретиками, антагоністами кальцію.

В Україні є доступним генерик моксонідину — препарат Моксогама, який випускається у широкому діапазоні доз: 0,2, 0,3 і 0,4 мг. Це обумовлює зручність використання цього засобу для досягнення цільових рівнів АТ, що має особливе значення для пацієнтів з ЦД — вони можуть приймати моксонідин 1 чи 2 рази на добу залежно від потреби щодо зниження рівня АТ.

Таким чином, у випадках виникнення проблем щодо досягнення цільових рівнів АТ у пацієнтів з ЦД, ми можемо розглядати моксонідин як засіб резерву, застосування якого допоможе вирішити важливі завдання — підвищити ефективність антигіпертензивної терапії без ризику негативного впливу на метаболічний профіль хворих.

Підготувала Наталя Очеретяна

**М.Н. Кочуева, д.м.н., профессор, Г.И. Кочуев, Харьковская медицинская академия последипломного образования**

# Монаколин К: долгий путь к практике превентивной и доклинической кардиологии

**Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) продолжают лидировать в структуре смертности населения Украины (66,3%). Большая часть ССЗ развивается и манифестирует на фоне атеросклероза и тесно связана с образом жизни (наличием вредных привычек, в частности курения, нерациональным питанием, недостаточной физической активностью и пр.). По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, 3/4 смертей от данной патологии можно предотвратить с помощью коррекции образа жизни как составляющей программ первичной и вторичной профилактики ССЗ и осложнений.**

**В 2013 г. Ассоциация кардиологов Украины на основе Европейских рекомендаций по профилактике ССЗ в клинической практике (2012) подготовила рекомендации «Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний: популяционная стратегия и индивидуализированные программы». В документе очерчены основные задачи здравоохранения Украины, приоритетность профилактического направления медицины, необходимость использования результатов научных исследований в Украине и международного научного опыта, важность начала профилактики ССЗ в период беременности и продолжение в течение всей жизни.**

В повседневной клинической практике профилактические мероприятия в основном касаются пациентов среднего и пожилого возраста, имеющих ССЗ, которые носят вторичный характер. У лиц молодого и старческого возраста, а также у пациентов с низким и умеренным риском развития сердечно-сосудистых событий профилактические мероприятия явно недостаточны. Вместе с тем в последние годы установлены повышение риска развития ССЗ у молодых людей и неоправданность недостаточного внимания к профилактике ССЗ у лиц пожилого возраста ввиду эффективности последней вплоть до старческого возраста. Таким образом, сегодня важное значение приобретают разработка и внедрение программ мероприятий превентивной и доклинической кардиологии. Основополагающими в профилактических программах должны быть образовательные мероприятия по здоровому образу жизни. Пациентам необходимо разъяснять подходы к рациональному питанию, контролю за переносимостью физических нагрузок в условиях повышения физической активности, к управлению стрессом. Важное значение имеют мотивация отказа от курения и злоупотребления алкоголем, понимание необходимости контроля уровня артериального давления, сахара в крови натощак, массы тела, показателей липидного спектра крови.

Результатами многочисленных исследований доказана решающая роль дислипидемии, прежде всего гиперхолестеринемии, в развитии ССЗ. Это повлекло за собой широкое использование в клинической практике препаратов, снижающих уровень холестерина, интерес к применению которых возник задолго до появления доказательств связи его уровня с риском развития ССЗ. Лекарственные средства, уменьшающие количество холестерина

в крови, начали использовать в 1962 г., однако в реальной клинической практике тогда имелся их весьма небольшой выбор, а эффективность и безопасность не были подтверждены. Идея создания препарата, уменьшающего синтез холестерина при пожизненном применении, не обсуждалась: с учетом важной роли холестерина в построении клеточных мембран, образовании стероидных гормонов и желчных кислот предполагалось, что изменение этих важных процессов в условиях блокады синтеза холестерина может обусловить неблагоприятные побочные эффекты. Вдохновленные открытием пенициллина Флемингом, заметившим, что в месте формирования колоний грибов погибают все бактерии, фармацевты и фармацевтические компании в 1970-х гг. активно занялись изучением продуктов жизнедеятельности грибных штаммов. Среди метаболитов мицелиальных грибов были выявлены обладающие антигрибковой активностью вещества, механизм действия которых заключался в блокаде участвующих в биосинтезе холестерина ферментов, наиболее важным среди которых является ГМГ-КоА-редуктаза. Первым из ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы был описан ингибитор ML-236B, выделенный из фильтрата культуральной жидкости *Penicillium citrinum* 18767. Соединение, идентичное ингибитору ML-236B, выделенное из *P. brevicompactum* и конкурентно ингибирующее микросомальную редуктазу из печени крыс, а также ГМГ-КоА-редуктазу в фибробластах человека, было названо компактином. В ряде исследований компактина на собаках были выявлены его токсические и канцерогенные эффекты. Причина была очевидной: используемые дозы препарата были чрезмерно высокими (до 200 мг/кг/сут). В то время японские ученые Yamamoto, Sudo и Endo

уже доказали, что для снижения уровня холестерина в крови даже при весьма выраженной гиперхолестеринемии достаточно принимать менее 1 мг/кг/сут компактина. Несмотря на то что собаки принимали дозу компактина в 200 раз больше, чем планировалось назначать людям, токсикологи рекомендовали прекратить использование у пациентов даже его низких доз. В 1979 г. впервые из экстрактов гриба *Aspergillus terreus* ATCC 20542 было выделено вещество монаколин K (мевинолин). Другим продуcentом монаколина K оказался гриб *Monascus ruber*. Кроме монаколина K гриб M. ruber синтезирует монаколин J и монаколин L, являющиеся предшественниками монаколина K. Способностью к синтезу монаколина K обладают 17 штаммов *Monascus* из 124 (штаммы пяти видов: M. ruber, M. pilatus, M. rugrigeus, M. vitreus и M. pubigerus). Свойство синтезировать монаколин K является распространенным у различных родов мицелиальных грибов. На сегодняшний день появилась новая французская диетическая добавка природного происхождения – Летиум. В ее состав входят экстракт дрожжей из красного риса 250 мг (что эквивалентно 10 мг монаколина K) и экстракт листьев гinkgo biloba 50 мг. Монаколин K, который входит в состав Летиума, получен из красного ферментированного риса путем ферментации белого риса микроскопическим грибом *Monascus rugrigeus*. Монаколин K оказывает антиатеросклеротическое действие: снижает синтез и усиливает распад холестерина, уменьшает концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме, повышает содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые имеют антиатерогенное действие (предупреждает дегенеративные изменения стенок сосудов). В терапевтических дозах



М.Н. Кочуева

монаколин K на 29-32% уменьшает уровень холестерина ЛПНП, на 4,6-7,3% увеличивает содержание в крови холестерина ЛПВП и на 2-12% снижает уровень триглицеридов.

Согласно рекомендациям Европейской ассоциации по контролю безопасности и эффективности (European Food Safety Authority – EFSA), эффективной и безопасной дозой монаколина K является суточная доза 10 мг, которая содержится в 250 мг экстракта дрожжей из красного дрожжевого риса. Именно эту дозу монаколина K, рекомендованную EFSA для ежедневного приема, содержит Летиум (Oligocaps Developpement Ltd., Франция), в его состав также входят 50 мг экстракта листьев гinkgo biloba.

**! Летиум – это природное решение для защиты сосудов от атеросклероза: монаколин K. Снижая уровни атерогенных фракций липопротеинов, Летиум способствует замедлению развития существующих атеросклеротических бляшек, уменьшает воспалительную активацию, снижая уровень С-реактивного белка (СРБ).**

Гinkgo biloba, входящий в состав Летиума, содержит богатый комплекс биологически активных веществ (БАВ). Из листьев, семян и древесины гinkgo выделены ациклические монотерпены (эфир линалоола), ароматические соединения (тимол), сесквитерпены (билибалид A, бисаболадиен-2,8-дион, билобанон), трициклические дитерпены (гinkголиды A, B, C и J), флавоноиды (антоцианидины, флавогликозиды – производные кемпферола и кверцетина), биофлавоноиды и их гликозиды (бисмозиды – билобетин, гinkгетин, изогinkгетин), полизопреноиды (полипренол), стероиды (фитостерин), полисахариды, органические кислоты (линоленовая, хинная, шикимовая), растительные жиры и жироподобные вещества (воск), эфирные масла, аминокислоты (тимин, аспарагин), а также макроэлементы (кальций, фосфор, соли калия). Из листьев гinkgo biloba также выделен фермент антиоксидантной защиты – супероксиддисмутаза.

**Монаколин K оказывает антиатеросклеротическое действие: снижает синтез и усиливает распад холестерина, уменьшает концентрацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в плазме, повышает содержание липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), которые имеют антиатерогенное действие (предупреждает дегенеративные изменения стенок сосудов).**

В настоящее время проведено большое количество исследований по изучению фармакологической активности различных компонентов экстракта гinkgo билоба.

Установлено, что flavonовые гликозиды обладают способностью ингибировать фермент фосфодиэстеразу, что приводит к снижению тонуса артериол и увеличению кровотока за счет накопления в гладкомышечных клетках артериол циклического гуанозинмонофосфата.

**!** В ряде исследований особо отмечается, что БАВ экстракта листьев гinkgo в большей степени влияют на спазмированные или склеротические артериолы и поэтому не вызывают эффекта обкрадывания. Имеются также работы, в которых показано, что применение экстракта гinkgo билоба снижает вероятность гипертензии. Выявлен также антиагрегантный эффект у препаратов гinkgo, что связывают с наличием гinkголидов.

Установлено, что гinkголиды A, B, C проявляют свойства специфических антагонистов фактора активации тромбоцитов (PAF), который является медиатором воспаления и анафилаксии, и уменьшают интенсивность связывания PAF рецепторами тромбоцитов, вследствие чего замедляется его биотрансформация цитозольной ацетилгидролазой и мембранный трансацилазой. Улучшение реологических свойств крови также способствует увеличению кровотока в микроциркуляторном русле.

**!** БАВ экстракта гinkgo билоба обуславливают его антигипоксическими свойствами. Установлено, что содержащийся в экстракте листьев гinkgo билобалид способствует снижению уровня АТФ в эндотелиоцитах в условиях гипоксии.

В экспериментах на животных показано, что билобалид и гinkголиды при нормобарической гипоксии и ишемии мозга, вызванной перевязкой сонной артерии, существенно улучшают энергетический метаболизм ткани мозга, стимулируя транспорт глюкозы в клетки и ее утилизацию. Отмечено также снижение коэффициента лактат/пируват; увеличение содержания креатинфосфата и адено-зинтрифосфата, а также повышение осмотической резистентности эритроцитов, что связывают с мембраностабилизирующим действием и модификацией трансмембранных транспорта ионов натрия.

**!** Препараты гinkgo влияют на сосудистую систему головного мозга, причем наиболее важным эффектом является улучшение мозгового кровообращения вследствие увеличения кровотока, подавления действия фактора активации тромбоцитов, изменения метаболизма нейрона (прием и передача нервного импульса), антиоксидантной активности.

Особо следует отметить эффективность применения препаратов гinkgo билоба в геронтологической практике (при старческой деменции, болезни Альцгеймера). Влиянием на ацетилхолинергическую систему объясняют

ноотропное, а на катехоламинергическую систему – антидепрессивное действие препаратов гinkgo билоба.

**!** Таким образом, активные компоненты диетической добавки Летиум, обладая синергизмом, оказывают комплексные метаболические и сосудистые эффекты: уменьшают содержание атерогенных фракций липопroteинов, нормализуют функциональное состояние эндотелия, уменьшают агрегацию тромбоцитов и улучшают реологические свойства крови, оказывают антиоксидантное действие и снижают воспалительную активацию.

3y

Летиум рекомендуется как средство первичной профилактики ССЗ пациентам с повышенным уровнем общего холестерина и/или холестерина ЛПНП, и/или липопротеинов очень низкой плотности, больным артериальной гипертензией. Также Летиум можно применять пациентам с ишемической болезнью сердца, цереброваскулярными заболеваниями, нарушением периферического кровообращения. Противопоказаниями являются беременность, лактация или индивидуальная непереносимость компонентов диетической добавки. Летиум рекомендуется принимать по 1 капсуле в сутки независимо от приема пищи в течение минимум 3 мес. Летиум – природные компоненты для снижения уровня холестерина в крови и защиты сосудов.

**Летіум®**  
Letium®

Природні компоненти для зниження холестерину та захисту судин

**ПРИРОДНИЙ**

Монаколін К:  
має антиатеросклеротичну дію

Гінкго білоба: має антиоксидантну та спазмолітичну дію

**БЕЗПЕЧНИЙ**

Європейський контроль безпечності:  
рекомендован EFSA\*

**ЯКІСНИЙ**

Виробництво: Франція

**efsfa**  
European Food Safety Authority

Склад 1 капсули містить: червоний ферментований рис - 250мг (що еквівалентно 10 мг Монаколіну К), екстракт гінкго білоба 50 мг.  
Рекомендації щодо застосування: Летіум рекомендований з метою нормалізації рівня холестерину та ліпопротеїдів низької цільності при атеросклерозі, хронічній недостатності мозкового та периферичного кровообігу й для первинної профілактики ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії.  
Функціональні властивості: Червоний ферментований рис, містить біологічно активну речовину Монаколін К. Монаколін К має антиатеросклеротичні властивості: знижує синтез холестерину, посилює розпад холестерину, знижує в плазмі крові концентрацію ліпопротеїдів низької цільності, які є переносячими холестерину, та підвищує вміст ліпопротеїдів високої цільності, які мають антиатерогенну дію, попереджують дегенеративні зміни стінок кровоносних судин. Екстракт листів гінкго білоба покращує церебральний кровообіг та постачання до тканин мозку кисню та глюкози, має антигіпоксичні та антиоксидантні властивості, впливає на реологічні властивості крові та мікроциркуляцію, запобігаючи агрегації тромбоцитів. Сприяє покращенню сенсорних та когнітивних функцій мозку та розумової діяльності в цілому.  
Способ застосування та рекомендована доза: Вживати дорослим по 1 капсулі на добу незалежно від прийому їжі. Курс застосування визначається лікарем індивідуально.  
Протипоказання: індивідуальна чутливість до будь-якого з компонентів, вагітність та годування груддю  
Назва виробника: OLIGOCAPS DEVELOPPEMENT Ltd, Франція  
Перед застосуванням проконсультуйтесь з лікарем. Не є лікарським засобом. Інформація для медичних та фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів і для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.  
\*Монаколін К 10 мг, що входить до складу «Летіум». Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to monacolin K from red yeast rice and maintenance of normal blood LDL-cholesterol concentrations pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006  
Висновок державної санітарно-епідеміологічної експертизи №05.03.02-03 / 8662 від 19.02.2013

**PRO PHARMA**

Т.В. Талаєва, д.м.н., професор, В.В. Братусь, ГУ ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, г. Київ

# Современное развитие представлений о функциональной организации ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии

**Ренин-ангиотензиновая система (РАС)** относится к числу важнейших регуляторных систем и принимает участие в поддержании гомеостаза организма посредством влияния практически на все аспекты его жизнедеятельности. Открытие РАС и изучение ее роли в развитии различных патологических процессов имеет длительную историю, начало которой было положено в 1898 г., когда Robert Tigerstedt, профессор физиологии Каролинского института в г. Стокгольме, выделил и описал почечный фермент с выраженным прессорным действием и дал ему название «ренин». Изучению РАС посвящены многие тысячи работ, в результате которых сложилась стройная концепция о принципах ее функциональной организации и роли как в физиологических, так и патологических ситуациях. Однако в последние годы получены новые данные, которые заставляют во многом пересмотреть ставшие уже классическими представления о возможности и принципах коррекции состояния РАС в различных патологических процессах. Так как традиционные взгляды по этой проблеме детально освещены во многих руководствах, учебниках, капитальных трудах, то в настоящей работе основное внимание уделено тем аспектам проблемы, по которым эти представления претерпели существенную трансформацию в последнее время.

В краткой форме принцип функционирования РАС заключается в том, что клетки юкстагломеруллярного аппарата почек при снижении давления в приводящих артериях клубочков высвобождают фермент ренин, который обладает протеолитическим действием и способностью расщеплять гликопротеин ангиотензиноген, продуцируемый в печени. В результате образуется неактивный ангиотензин (А) I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), экспрессируемого клетками эндотелия, превращается в активный А II. Длительное время А II рассматривался как основное эффекторное звено РАС, однако в последнее время установлено, что под действием А II в клетках коркового слоя почек продуцируется альдостерон, и в исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, введение А II сопровождалось 10-кратным возрастанием экскреции альдостерона с мочой. Было также установлено, что РАС тесно и одновременно взаимодействует с альдостероном как в физиологических, так и патологических условиях. Эти данные свидетельствовали о том, что альдостерон является неотъемлемым компонентом РАС, что позволило рассматривать ее в настоящее время как единую ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС).

В последние годы сформировалась точка зрения, в соответствии с которой активация РААС рассматривается как важнейший фактор развития эндотелиальной дисфункции и последующей кардиоваскулярной патологии. Ее развитие и прогрессирование представляет собой цепь последовательных событий, так называемый континuum, в каждом из звеньев которой представляется возможность торможения или замедления процесса. На протяжении всего этого континуума активация РААС играет доминирующую роль в прогрессировании кардиоваскулярной патологии, и ее блокада приобрела значение ведущей стратегии в предупреждении развития конечных кардиальных точек. Угнетение РААС в кардиологической практике достигается в настоящее время с помощью ингибиторов АПФ, предупреждающих образование А II, блокаторов рецепторов А II 1 типа (ATR-1) и минералокортикоидных рецепторов, а в последнее время — прямых ингибиторов ренина (Carson P., 2012).

В исследованиях 60-х годов показан сложный характер связи между секрецией альдостерона, активностью других компонентов РААС, состоянием водно-солевого обмена и уровнем артериального давления (АД). Установлено, что альдостерон оказывает угнетающее влияние на синтез и высвобождение ренина и

образование А II. В результате при первичной гиперальдостеронемии возрастание АД сочетается с резким снижением плазменного уровня ренина и А II, тогда как их уровень в плазме у лиц с адренокортической недостаточностью повышен более чем в 10 раз и нормализуется после замещающей терапии.

Повышение активности РААС сопровождается не только повышением АД, но и независимым от него ремоделированием и гипертрофией сердца и сосудов, склерозированием почек, ухудшением их функции, особенно диастолической, развитием инсулинорезистентности и выраженных нарушений метаболизма липидов и углеводов. Эти положения подтверждаются результатами ряда клинических исследований, в одном из которых наблюдались две группы из 78 пациентов с ожирением и артериальной гипертензией (АГ). В одной группе в течение 6 мес применяли блокатор ренина алискирен, во второй, контрольной, — традиционную антигипертензивную терапию. В обеих группах был достигнут целевой уровень АД, однако в первой группе скорость потока крови через митральное отверстие, отражающая состояние диастолического заполнения левого желудочка (ЛЖ), возрасла после лечения на 11,5%, отмечена значительная регрессия гипертрофии ЛЖ, нормализация функции эндотелия и снижение жесткости стенки артерий, тогда как в контрольной группе эти изменения не возникали. Тolerантность к глюкозе, уровень глюкозы и инсулина в крови натощак, как и большинство показателей метаболизма в контроле достоверно ухудшились, но не изменились в основной группе.

Ввиду исключительной многогранности проявлений гиперактивности РААС воздействия и фармакологические препараты, способствующие ее угнетению, начали рассматриваться как основное лечение в различных патологических ситуациях, особенно в кардиоваскулярной патологии. Так как АПФ является основным фактором, детерминирующим активность РААС, то АПФ превратился в основную мишень фармакологических воздействий. Было установлено, что яд бразильской змеи содержит пептиды, которые угнетают действие АПФ, и синтетические аналоги этих пептидов, прежде всего каптоприл, получили широкое распространение в клинической практике; по антигипертензивной эффективности они оказались сопоставимыми с  $\beta$ -адреноблокаторами и тиазидовыми диуретиками.

Была установлена высокая эффективность ингибиторов АПФ в терапии различных видов патологии сердечно-

сосудистой системы, особенно при сердечной недостаточности (СН), в предупреждении прогрессирования атеросклероза. Однако неожиданной оказалась высокая эффективность этой терапии даже у лиц с АГ без выраженных проявлений повышенной активности РААС, с нормальной или даже сниженной активностью ренина плазмы (АРП) и содержания в ней А II и альдостерона. Этот парадокс привел к открытию тканевых локальных РААС, функционирующих независимо от центральной РААС и в ряде случаев — даже реципрокно по отношению к ней.

В ряде фундаментальных исследований показано, что тканевой компонент определяет практически до 90% активности РААС в целом (Jorde U. et al., 2004), и высказано предположение, что основной функцией циркулирующей РААС является доставка к тканям не только А II, сколько ренина и ангиотензиногена с последующей локальной продукцией А II, а его уровень в крови отражает главным образом интенсивность тканевой продукции и утечки в циркуляцию (Campbell D. et al., 2012).

Наличие тканевой РААС установлено в почках, сосудистой стенке и миокарде, в центральной нервной системе, лимфатической и пищеварительной системах, в жировой ткани. При этом локальные РААС могут функционировать как в соответствии с системной РААС, так и независимо от нее, и возрастание активности локальных систем может сочетаться даже с угнетением активности циркулирующей (Paul M. et al., 2006). Особенно отчетливо это проявляется в условиях высокосолевой диеты, которая сопровождается угнетением АРП, уменьшением содержания в крови А II и альдостерона на фоне активации почечной, кардиальной, сосудистой РААС, развитием их ремоделирования даже в отсутствие повышения АД.

В дальнейших исследованиях показано, что на фоне диеты с высоким содержанием натрия и низким — калия угнетается высвобождение ренина, но активируется РААС и непропорционально возрастает концентрация альдостерона в крови и степень поражения органов-мишеней (Grim C. et al., 2005). В этих условиях плазменная концентрация ренина обратно коррелировала с АД, альдостероном и потреблением соли, тогда как корреляция между концентрацией ангиотензиногена, альдостерона и систолическим АД имела прямой характер (Frederic S. et al., 2012).

Значительное возрастание плазменного содержания альдостерона и усиление его действия отмечаются на фоне высокосолевой диеты, что связано как с возрастанием чувствительности коркового



Т.В. Талаєва

слоя надпочечников к действию А II с увеличением высвобождения альдостерона, так и с усиленной экспрессией тканевых минералокортикоидных рецепторов. Поэтому интенсивное поражение органов-мишеней может отмечаться даже без изменений АРП и содержания в крови А II.

Установлено, что физиологическая регуляторная значимость локальных РААС, как и их значимость в развитии кардиоваскулярной патологии, во многих случаях превышает значимость циркулирующей, и активация тканевых РААС в преобладающей степени определяет ремоделирование сердца, развитие микро- и макрососудистых поражений при АГ, сахарном диабете (СД), развитие СН, ретинопатии, нефропатии. В исследовании HOPE применение ингибитора АПФ рамиприла сопровождалось выраженным уменьшением частоты развития конечных кардиальных точек у пациентов высокого риска, несмотря на незначительное угнетение активности циркулирующей РААС и умеренный гипотензивный эффект (Mueller C. et al., 2008).

Особое значение в развитии кардиоваскулярной патологии принадлежит РААС, экспрессируемой в сердце и сосудистой стенке. В нормальном сердце активность АПФ незначительна, однако она резко возрастает при развитии кардиальной патологии, особенно СН. Активность АПФ не обнаруживалась в нормальных клапанах аорты, но закономерно отмечалась в стенозированных клапанах наряду с выраженной экспрессией AT-1.

В сердце отсутствует локальный синтез ренина, что подтверждается его постепенным исчезновением в миокарде при двусторонней нефрэктомии; однако содержание ренина в миокарде значительно превышает содержание в плазме, что свидетельствует об активной его секвестрации из крови. Содержание ангиотензиногена в сердце также значительно превышает содержание в плазме крови, что свидетельствует о сочетании как захвата ангиотензиногена из крови, так и его локального синтеза.

Полагают, что системные эффекты активации РААС в виде генерализованного повышения сосудистого тонуса, развития АГ определяются активацией циркулирующей РААС, тогда как ремоделирование сердца и сосудистой стенки, их гипертрофия связаны преимущественно с активностью локальных РААС. Поэтому острое применение ингибиторов РААС

сопровождается начальным антигипертензивным ответом и вазодилатацией, тогда как регрессия гипертрофии миокарда и нормализация структуры стенки отмечается только при длительном применении препаратов.

Основным активатором локальной PAAC в сердце и стенке сосудов является механический стресс, и растяжение изолированных полосок миокарда, а в целостном сердце – перегрузка давлением вызывали гиперэкспрессию генов ангиотензиногена, АПФ, ATR-1 с усиленной секрецией А II (Danzer A., 2002). При АГ и при хроническом возрастании нагрузки эта реакция лежит в основе развития гипертрофии и ремоделирования сердца и стенки артериальных сосудов, которые определяются главным образом пролиферацией фибробластов и усиленной продукцией матриксных белков под действием локально образуемого А II (Barker K. et al., 2006). Как при увеличении нагрузки на сердце, так и при действии на него А II экспрессия мРНК коллагена в миокарде была увеличена на 92%, фибронектина – на 20%, эти эффекты ослаблялись при применении блокаторов ATR-1 при неизмененной концентрации А II в крови (Stanley A.G., 2000).

Положение о выраженной автономии кардиальной PAAC от циркулирующей подтверждается данными о том, что защитное действие ее ингибиторов в предупреждении развития гипертрофии, ремоделирования и склерозирования сердца и сосудов в значительной степени независимо от их антигипертензивного действия. Так, применение блокатора ренина алискирена у 465 пациентов с АГ и увеличенной толщиной межжелудочковой перегородки приводило к снижению АД и индекса массы ЛЖ, а дополнительное применение лосартана сопровождалось дальнейшим уменьшением массы ЛЖ, при том что оно не отражалось на выраженности антигипертензивного эффекта. Показано, что применение ингибиторов PAAC в субдепрессорных дозах приводит к регрессии гипертрофии ЛЖ даже при сохраняющейся гипертензии (Turner A. et al., 2002).

В физиологических условиях основная функция кардиальной PAAC заключается в регуляции пролиферации и роста клеток сердца в зависимости от нагрузки на миокард, а в патологических условиях ее гиперактивация приводит к ремоделированию сердца в результате выраженной клеточной гипертрофии и пролиферации в сочетании с усиленным синтезом матриксных белков и развитием кардиосклероза (Paul M. et al., 2006).

Недавно показано, что PAAC играет ведущую роль в патогенезе фибрillationи предсердий – ФП (Danilczyk U. et al., 2006). У пациентов с пароксизмальной или персистирующей ФП отмечено трехкратное возрастание активности АПФ в миокарде в сочетании с выраженным интерстициальным фиброзом, а ингибиторы PAAC уменьшали риск ее развития у лиц высокого риска более чем на 21% (Healey J. et al., 2005).

Хотя известно, что эффективный контроль АД значительно снижает риск развития ФП, этот эффект значительно более выражен при угнетении PAAC, чем при аналогичном снижении уровня АД в результате применения бета-адреноблокаторов, что определяется участием кардиальной PAAC в ремоделировании левого предсердия как на фоне АГ, так и без нее. Применение телмисартана на протяжении года у 132 пациентов с умеренной АГ, сочетающейся с пароксизмами ФП, приводило к уменьшению частоты приступов в 2,6 раза. Применение у аналогичной категории пациентов карведилола сопровождалось примерно сопоставимым снижением АД, уменьшением массы ЛЖ и размеров левого предсердия, но при этом отсутствовало антиаритмическое

действие (Galzerano D. et al., 2012). В исследовании Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) применение блокаторов ATR-1 и ингибиторов АПФ дополнительно к стандартной терапии СН сопровождалось уменьшением частоты развития фибрillationи предсердий на 37% без влияния на уровень АД (Maggioni A. et al., 2005).

С помощью радиоактивной метки установлено, что более 75% А II, находящегося в миокарде, синтезируются локально (Van Kats J., 2001). При исследовании активности миокардиальной PAAC у 22 пациентов с атипичными болями в области сердца в условиях нормальной солевой диеты отмечено закономерное преобладание содержания А II в крови коронарного синуса над содержанием в крови аорты, что свидетельствовало о выраженной его локальной продукции. В условиях высокосолевой диеты значительно возросла секреция миокардом А II и повышалась его концентрация в оттекающей крови на фоне уменьшения содержания А II в крови аорты, что свидетельствовало о наличии функционально активной PAAC в сердце, независимой от циркулирующей PAAC (Serneri G., 2001).

При воспроизведении АГ у трансгенных мышей с 10-15-кратным возрастанием содержания А II в миокарде отмечено развитие значительно более выраженной гипертрофии сердца и кардиофиброза, чем у контрольных животных при аналогичном повышении АД (Xu J., 2010), а в клинических условиях развитие кардиосклероза и ремоделирования сердца после перенесенного ИМ часто отмечается на фоне неизменной активности АПФ крови, но при значительном возрастании его активности в миокарде.

Известно, что высокосолевая диета также приводит к гипертрофии ЛЖ посредством активации кардиальной PAAC даже без развития АГ, однако при этом резко возрастает плотность в миокарде ATR-1 и минералокортикоидных рецепторов (Zhu Y.C., 2003).

Локальная PAAC экспрессируется также в сосудистой стенке, и поддержание ее нормальной активности обусловливает адаптацию структуры и функциональных свойств стенки к условиям функционирования. Показано, что уменьшение локальной экспрессии компонентов PAAC устраняет возможность компенсаторного утолщения сосудистой стенки при действии повышенного гемодинамического стресса и способствует образованию аневризм. При проведении оперативных вмешательств у пациентов с травмой головы или глиомой в стенке аневризм церебральных артерий установлено значительное уменьшение экспрессии компонентов PAAC в сравнении с непораженными артериями (Ohkuma H., 2003).

Патофизиологическая значимость локальной PAAC в сосудистой стенке особенно отчетливо проявляется при развитии артерио- и атеросклероза и выражается в ремоделировании сосуда с возрастанием толщины его стенки и возрастанием жесткости. Эти изменения являются одним из ведущих компонентов развития АГ, сердечной и почечной недостаточности, диабетической васкулопатии. Показано, что ремоделирование сосудистой стенки и нарушение ее эластических свойств при старении или наличии АГ зависят от активации локальной продукции А II, связанным с растяжением стенки. В изолированных сосудистых полосках, как и в полосках миокарда, воспроизведение циклического растяжения сопровождалось усиленной локальной секрецией А II и возрастанием плотности ATR-1 в сочетании со значительным увеличением синтеза коллагена и фибронектина (Stanley A.G., 2002).

Активация сосудистой РАС происходит в результате возрастания нагрузки при АГ, однако может иметь и первичный

характер и происходить независимо от изменений внутрисосудистого давления. Это подтверждается тем, что применение ингибиторов АПФ или блокаторов ATR-1 при АГ сопровождалось регрессией ремоделирования сосудистой стенки в отличие от верапамила, использованного в эквивалентных дозах, то есть при равном гипотензивном действии.

Существенную патогенетическую роль играет также гиперфункция почечной

РААС. Установлено, что повреждение сосудов почек и клубочковых канальцев, их склерозирование при АГ в значительной степени связаны с активацией почечной PAAC, чем с повышением АД, и эти эффекты определяются способностью А II и альдостерона вызывать интенсивную макрофагальную инфильтрацию и развитие локального воспаления. Полагают, что усиленный синтез А II в почках особенно характерен для клеток проксимальных канальцев, что приводит к задержке натрия, усиленной пролиферации мезангимальных клеток с развитием АГ и нефросклероза.

Особое значение имеет экспрессия РАС в центральной нервной системе, и в различных областях мозга установлены наличие А II и выраженная экспрессия ATR-1. Показано, что интрацеребральное введение олмесартана у гипертензивных крыс сопровождалось угнетением симпатической активности и выраженным антигипертензивным действием (Araki S., 2009). В основе этого эффекта лежит устранение интрацеребрального оксидативного стресса, восстановление биодоступности NO, который способен подавлять активность симпатической нервной системы и повышать активность вагуса. У

нормальных крыс в ткани мозга установлено наличие выраженной экспрессии eNOS, связанной преимущественно с астроглиальными клетками и эндотелиоцитами, тогда как у крыс с СН эта экспрессия резко угнеталась в сочетании с выраженным возрастанием симпатической и угнетением парасимпатической активности (Biancardi V., 2011). Связь этих изменений с интрацеребральной PAAC подтверждается тем, что топическое введение ее ингибиторов у крыс с АГ сочетается с восстановлением вегетативного баланса и нормализацией АД.

Показано, что развитие гипертензии отмечается не только при сосудистом, но и при интрацеребральном введении А II, что определяется активацией нейронов в ряде специализированных областей мозга – структур, окружающих 3 и 4 желудочки мозга (Simpson J., 1981). Эти структуры, осуществляющие контроль АД, характеризуются недостаточно сформированным гематоэнцефалическим барьером и подвержены действию циркулирующего А II с последующим резким возрастанием симпатической активности.

Подтверждено также наличие неразрывной связи между PAAC и иммунной системой и в ряде работ показано, что гипертензивное действие А II сочетается с развитием системного воспаления, увеличением продукции и плазменного содержания провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО, MCP-1, клеточных молекул адгезии. Поэтому мыши с генетическим отсутствием ИЛ-6 резистентны к развитию гипертензии, индуцированной А II (Brands M., 2010).

Особое внимание привлекают в последнее время наличие и функциональная значимость PAAC в жировой ткани (Paul M., 2006). Образующийся в ней А II регулирует рост и дифференциацию адипоцитов, и у гипертензивных пациентов с избыточным весом обнаруживается усиленная продукция А II в жировой ткани с локальным синтезом провоспалительных медиаторов (Boustany C., 2005). Поэтому гиперактивность PAAC жировой ткани рассматривается как связующее звено между ожирением, системным воспалением,

инсулинорезистентностью и гипертензией (Giacchetti G., 2006).

Идентификация в 2000 г. АПФ 2 типа (АПФ2) открыла новую главу в исследованиях регуляторной роли РААС (Wang Y. et al., 2013). Показано, что АПФ2 способен трансформировать А II в А (1-7) – антиатеросклеротического пептида, который является лигандом Mas-рецептора, сопряженного с G-белком, и оказывает антипролиферативное, противовоспалительное и антиоксидантное действие (da Silveira K. et al., 2010). Показано, что подкожное введение А (1-7) в течение четырех недель замедляло развитие атеросклероза у мышей с дефицитом как апоЕ, так и рецепторов ЛПНП (El-Hashim A. et al., 2012). Полагают, что активность циркулирующего А II определяется АПФ, который присутствует в циркуляции, и эта активность отсутствует у мышей с генетическим дефицитом АПФ. В то же время тканевое образование А II определяется главным образом химазой (Wei C. et al., 2002). В экстрактах сосудистой ткани людей установлено, что образование А II на 30% обусловлено АПФ, на 70% – химазой, тогда как в экстрактах сосудов крыс образование А II определяется исключительно действием АПФ (Miyazaki M., 2000). В то же время АПФ2 играет доминирующую роль в регуляции активности как циркулирующей, так и тканевой РААС, и его дефицит сопровождается возрастанием плазменной концентрации А II на 130%, а тканевой – на 110% (Tesanovic et al., 2010).

Важнейшим механизмом антиатерогенного действия АПФ2 и А (1-7) является противовоспалительный эффект с угнетением экспрессии цитокинов ФНО, ИЛ-6, VCAM-1, MMP-2 и MMP-9, а также миграции и пролиферации ГМК.

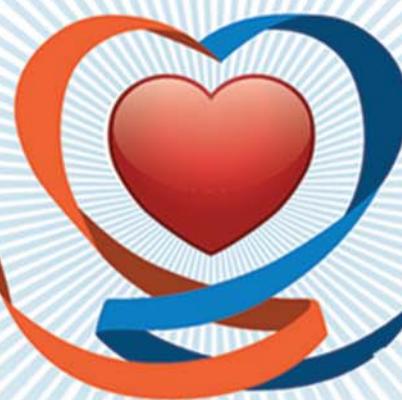
Характерно наличие реципрокных отношений между активностью АПФ и АПФ2 в кардиальных миофиброзах, и применение ингибиторов АПФ у крыс в течение 12 дней сопровождалось возрастанием экспрессии мРНК АПФ2 в миокарде, что в значительной степени определяет эффективность действия препаратов этого класса (Ferrario C. et al., 2005). Применение олмесартана у крыс со спонтанной гипертензией также сопровождалось возрастанием концентрации АПФ2 и А (1-7) в стенке аорты (Igase M. et al., 2008).

Результаты многочисленных фундаментальных и клинических исследований послужили основанием для широкого применения ингибиторов РААС, прежде всего ингибиторов АПФ, в клинике сердечно-сосудистой патологии. Однако накопившиеся в последние годы данные свидетельствуют о недостаточной в ряде случаев эффективности препаратов этого класса, прежде всего о значительном ее уменьшении при длительном применении. Прежде всего, применение ингибиторов АПФ даже в максимальных фармакологических дозах способно уменьшить продукцию А II не более чем на 50%. Помимо этого, отмечен так называемый «феномен ускользания», то есть постепенное восстановление плазменного уровня А II и альдостерона после начального снижения в результате включения альтернативных путей образования А II из А I с участием химазы и ряда других протеаз. Установлено также, что АПФ обладает способностью расщеплять брадикинин – соединение с вазодилататорными и антипролиферативными свойствами, и его угнетение предупреждает эти отрицательные эффекты. Однако брадикинин повышает также сосудистую проницаемость, следствием чего является

Продолжение на стр. 49.

АМЛОДИПІН

ВАЛСАРТАН



# ДІФОРС



## АМЛОДИПІН / ВАЛСАРТАН

Відкривається нова високоефективна і більш безпечна можливість лікування хворих на артеріальну гіпертензію<sup>1</sup>

### Інструкція по застосуванню препарату ДІФОРС 80, ДІФОРС 160, ДІФОРС XL\*

Склад: діючі речовини: амлодипіну беcілат та валсартан. 1 таблетка містить амлодипіну беcілат 6,94 мг у перерахуванні на амлодипін 5 мг та 160 мг валсартану. Фармакотерапевтична група. Комбіновані препарати інгібіторів ангіотензину II. Код ATC C09D B01 Показання. Есенціальна гіпертензія у пацієнтів, артеріальний тиск яких не регулюється монопрепаратом. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого з компонентів препарату. Спосіб застосування та дози. Рекомендована доза — 1 таблетка на добу. Для пацієнтів літнього віку рекомендовані звичайні дозові схеми. Максимальна добова доза — 1 таблетка Діфорсу 80 або 1 таблетка Діфорсу 160, (максимальна допустима доза компонентів препарату — 10 мг за вмістом амлодипіну, 320 мг за вмістом валсартану). Побічні реакції: назофарингіт, грипподібні симптоми, гіперчутливість, головний біль, запаморочення, сонливість. Діфорс може спричиняти побічні реакції, раніше відзначенні для одного з компонентів препарату. Застосування у період вагітності або годування грудю. Як і будь-який препарат, який пряма впливає на систему ренін-ангіотензин-альдостерон (РААС), Діфорс не застосовують під час вагітності або жінкам, які планують вагітність. Діти. Препарат не рекомендовано призначати дітям через відсутність даних щодо безпеки та ефективності. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Однак пацієнти, у яких виникає запаморочення чи відчуття слабкості після прийому препарату, повинні утримуватися від керування автотранспортом та роботи з потенційно небезпечними механізмами.

Категорія відпуску. За рецептром.

\*Повна інформація міститься в інструкції по застосуванню препарату Діфорс 80, Діфорс 160, Діфорс XL. 1. Ю.А.Карпов, Антигіпертензивная эффективность и перспективы клинического применения нового комбинированного препарата Эксфорж . Consilium Medicum том 11 / №1 2009;

UA/12365/01/02 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503  
UA/12365/01/01 Наказ МОЗ України від 9.07.2012 №503

З турботою про співвітчизника

ФАРМАСТАРТ

Л.А. Міщенко, д.м.н., Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска» НАМН України

# Комбінація валсартану з амлодипіном – раціональний вибір у пацієнтів високого ризику

**Артеріальна гіпертензія (АГ) є найпоширенішим неефективним захворюванням у світі. За оцінками Всесвітньої організації охорони здоров'я, 4 із 10 дорослих віком старше 25 років хворіють на АГ, а 1 із 5 має преґіпертензію.**

Глобальні наслідки підвищеного артеріального тиску (АТ) в 2010 р. сягнули близько 9,5 млн смертельних випадків: АГ зумовлено 50% рівнем смертей у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС), інсультом та серцевою недостатністю, 40% – у хворих на цукровий діабет та 18% – загалом у популяції. В Україні станом на 2013 р. нарахувалося 12,3 млн осіб з АГ, що становить третину дорослого населення. Окрім підвищеного АТ, у нашій популяції доволі поширені й інші класичні фактори серцево-судинного ризику (ожиріння, гіперхолестеринемія, куріння і т.д.), а їх поєднання з АГ суттєво підвищує ризик серцево-судинних катастроф. За даними епідеміологічного дослідження, проведеного в ННЦ «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеска», 61% хворих на АГ мають три і більше факторів серцево-судинного ризику, що є критерієм високого ризику розвитку серцево-судинних ускладнень згідно з національними та європейськими рекомендаціями з лікування АГ 2013 р.

На сучасному етапі підходи до вибору тактики лікування пацієнта з АГ визначаються не тільки рівнем АТ, а й сумарним ризиком серцево-судинних ускладнень. Монотерапія може застосовуватися в осіб з м'яким підвищеннем АТ (1 ступінь АГ) та низьким і помірним серцево-судинним ризиком, тоді як для хворих зі значним підвищеннем АТ (2, 3 ступінь АГ) та/або високим і дуже високим ризиком ускладнень рекомендована в якості ініціальної комбінована антигіпертензивна терапія. Переваги комбінованого лікування засновуються на фізіологічних та фармакологічних взаємодіях антигіпертензивних препаратів різних класів. Поєднання засобів, що впливають на різні механізми регуляції АТ, сприяє не тільки посиленню антигіпертензивного ефекту, а й зменшенню побічних явищ окремих препаратів. Така тактика збільшує ймовірність досягнення цільового рівня АТ у пацієнтів із помірною та важкою гіпертензією, дозволяє зменшити термін досягнення цільового АТ, що потенційно корисно для хворих високого ризику. Результати масштабного метааналізу, що включив 42 дослідження та 11 тис. пацієнтів, засвідчили більш значне зниження АТ при застосуванні двох препаратів будь-яких класів, ніж при підвищенні дози одного антигіпертензивного засобу (D.S. Wold та співав., 2009). Крім того, комбінація антигіпертензивних препаратів з самого початку дає змогу підвищити прихильність до терапії завдяки більш швидкому та відчутному ефекту від лікування. Показано, що відсоток хворих, які відмовляються від терапії, значно менший при застосуванні ініціального комбінованого лікування, у порівнянні з монотерапією (G. Coggia та співав., 2010).

Одним із ефективних заходів підвищення прихильності пацієнтів до терапії є використання фіксованих комбінацій антигіпертензивних препаратів. Результати метааналізу A. Gupta та співав. (2010) свідчать про збільшення прихильності до лікування на 21%, а також про тенденцію до більш ефективного контролю АТ та до зменшення кількості побічних явищ на тлі фіксованих комбінацій у порівнянні з вільними режимом комбінованої терапії.

На сучасному етапі найраціональнішими, як з точки зору ефективності, так і профілю безпеки, визнані комбінації блокаторів ренін-ангіотензинової системи (PAC) – інгібітору АПФ та блокатора рецепторів ангіотензину II (БРА) – з тiazидним діуретиком або з антагоністом кальцію. З точки зору органопротекції та ефективності при супутній патології універсалними є інгібітори АПФ і БРА (вони рекомендовані при гіпертрофії лівого шлуночка (ЛШ), ураженні нирок, ІХС, порушеннях мозкового кровообігу в анамнезі, цукровому діабеті, метаболічному синдромі, серцевій недостатності).

Поєднання блокаторів PAC з антагоністами кальцію має деякі переваги над комбінацією з діуретиками з точки зору органопротекції (ці групи антигіпертензивних препаратів довели свою ефективність і рекомендовані як пріоритетні за наявності у хворого гіпертрофії ЛШ, атеросклеротичного ураження сонних артерій, ІХС, порушені мозкового кровообігу в анамнезі, цукрового діабету, метаболічного синдрому) та впливу на прогноз. Так, у дослідженні ACCOMPLISH при порівнянні двох режимів комбінованої терапії – інгібітор АПФ + антагоніст кальцію та інгібітор АПФ + діуретик – кількість серцево-судинних ускладнень у хворих на АГ з факторами ризику була на 21% меншою в групі лікування блокатором PAC і антагоністом кальцію (K. Jamerson та співав., 2008).

Першою на українському ринку фіксованою комбінацією БРА з антагоністом кальцію є поєднання валсартану з амлодипіном. Обидва препарати мають потужну доказову базу. Так, у дослідженні VALUE продемонстровано ефективність

валсартану щодо зменшення ризику серцево-судинних катастроф у хворих на АГ високого ризику (S. Julius та співав., 2004); у дослідженні Val-HeFT – поліпшення прогнозу у пацієнтів з серцевою недостатністю (J.N. Cohn та співав., 2001); у дослідженні MARVAL – нефропротекторні властивості цього представника БРА (G. Viberti та співав., 2002). Амлодипін довів свою превентивну дію щодо серцево-судинних ускладнень в дослідженнях ALLHAT (ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group, 2002), ASCOT-BPLA (B. Dahlöf та співав., 2005) та CAFE (B. Williams та співав., 2006) у хворих на АГ та в дослідженні CAMELOT (S.E. Nissen та співав., 2004) у пацієнтів з ІХС.

Дана комбінація є обґрунтованою з патогенетичної точки зору. Синергізм антигіпертензивного ефекту валсартану та амлодипіну зумовлений особливостями їх дії. Обидва препарати є потужними вазоділататорами: амлодипін – через блокаду входження іонів кальцію в лейоміоцити судинної стінки, валсартан – завдяки зменшенню вазоконстрикторних ефектів ангіотензину II. Крім того, валсартан сприяє зменшенню секреції альдостерону та збільшенню натрійурезу, що меншою мірою, але також притаманно амлодипіну. Одним із ефектів валсартану є пригнічення симпатоадренолової активності, що певною мірою може врівноважувати рефлекторну симпатоадреналову стимуляцію під впливом амлодипіну. Адже амлодипін приходить до артеріальної вазодилатації, тоді як дія валсартану поширяється і на венозне русло. Вено-дилатуючий ефект валсартану дає змогу суттєво зменшити кількість та вираженість основного побічного явища амлодипіну – периферичних набряків, що виникають саме внаслідок дисбалансу між розширенням артеріол і венул на тлі амлодипіну.

На базі відділу гіпертонічної хвороби проведено дослідження антигіпертензивної ефективності та кардіопротекторних властивостей фіксованої комбінації валсартан + амлодипін (препарат Діфорс виробництва компанії «Фарма Старт», Україна). У дослідження включені 50 хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) високого ризику з м'якою та помірною гіпертензією, які не отримували антигіпертензивної терапії або лікувалися неефективно. Після первинного обстеження пацієнтам призначали Діфорс 80/5 (валсартан 80 мг + амлодипін 5 мг), через 1 міс за необхідності дозу валсартана у складі фіксованої комбінації збільшували до 160 мг (Діфорс 160/5); загалом лікування тривало протягом 6 міс. У цій публікації представлено результати дослідження, що базуються на аналізі даних 33 пацієнтів, які завершили 6-місячний термін терапії.

На тлі лікування спостерігали нормалізацію АТ у переважної більшості пацієнтів (27 з 33), при цьому 27% приймали Діфорс 80/5 мг, решта – Діфорс 160/5. Через 6 міс терапії було зафіксовано значне достовірне зниження офісного САТ на 19,1% (з 161,6±4,1 до 130,9±2,6 мм рт. ст.; p<0,001) та ДАТ – на 16,5% (з 96,8±2,8 до 80,7±2,0 мм рт. ст.; p<0,001). Потужний антигіпертензивний ефект застосування комбінації валсартану і амлодипіну був продемонстрований в ряді клінічних досліджень у пацієнтів з АГ 2-го ступеня при застосуванні оригінальної комбінації. В дослідженні D. Poldermans та співав. (2007) зниження САТ у групі амлодипін + валсартан становило 35,8±11,8 мм рт. ст., ДАТ – 28,6±7,7 мм рт. ст. (p<0,001 в обох випадках), і було співставним з дією комбінації лізинопріл + гідрохлортиазід – відповідно 31,8±14,7 мм рт. ст. та 27,6±8,6 мм рт. ст. (p<0,001 в обох випадках). Додатковий антигіпертензивний ефект поєднання валсартану і амлодипіну було продемонстровано у хворих на АГ, які неефективно лікувалися із застосуванням монотерапії в дослідженні EX-FAST, – додаткове достовірне (p<0,001) зниження САТ становило 13,1 мм рт. ст., ДАД – 5,3 мм рт. ст. (Allemann Y. et al., 2008) – або комбінації інших антигіпертензивних засобів – додаткове зниження САД становило 15,4 мм рт. ст., ДАТ – 7,0 мм рт. ст. (p<0,0001 в обох випадках) (P. Trenkwalder i співав., 2008).

Нами проводилася оцінка параметрів амбулаторного моніторування АТ, яке має доведені переваги над офісним його визначенням. Вимірювання АТ в амбулаторних умовах надає можливість отримати чисельні дані АТ поза межами



Л.А. Міщенко

медичного закладу в умовах, максимально наближених до реального життя пацієнта. Доведено, що показники амбулаторних вимірювань більш точно, ніж офісних, відображають реальний рівень АТ та мають більшу прогностичну цінність щодо субклінічного ураження органів-мішеней (гіпертрофії лівого шлуночка – ГЛШ, потовщення інтимі-медії сонних артерій та ін.). (I.A. Bliziotis та співав., 2012) та розвитку серцево-судинних ускладнень (J.A. Staessens та співав., 1999; E. Dolan та співав., 2005).

Антигіпертензивна ефективність препарату Діфорс була підтверджена за даними амбулаторного моніторування АТ. Через 6 міс терапії відмічено пропорційне зниження АТ як в денний, так і в нічний періоди (рис.).

Слід зазначити, що вплив на рівень середньонічного САТ і ДАТ був дещо більшим, ніж на середньоденні показники, що сприяло встановленню у більшості пацієнтів нормального двофазного добового ритму АТ. Так, до лікування налічувалося 54% хворих з порушенням циркадного ритму АТ, переважно за типом non-dipper, наприкінці терапії – їх кількість зменшилася до 26%, а в середньому добовий індекс САТ достовірно збільшився з 11,5±0,9 до 13,8±1,2% (p<0,02), ДАТ – з 12,3±1,2 до 15,8±1,3% (p<0,02).

Під впливом лікування спостерігали достовірне зменшення варіабельності САТ і ДАТ в денний (відповідно з 15,1±0,8 до 12,8±0,6 мм рт. ст., p<0,01, та 13,8±0,7 до 10,3±0,9 мм рт. ст., p<0,001) і нічний періоди (відповідно з 13,4±0,9 до 11,1±0,8 мм рт. ст., p<0,05, та 10,6±0,5 до 8,3±0,7 мм рт. ст., p<0,05). Лікування позначилося на показнику ранкового приросту АТ, величина якого, за даними K. Karlo та співав. (2003), є незалежним предиктором розвитку мозкового інсульту. Ранковий приріст САТ знизився з 43,2±2,9 до 29,4±2,8 мм рт. ст. (p<0,01), ДАТ – з 31,6±2,5 до 23,1±2,3 мм рт. ст. (p<0,05).

Ефективний контроль АТ протягом доби та корекція показників його добового ритму (зменшення варіабельності та нормалізація добового ритму АТ) створили передумови для поліпшення структурних показників ЛШ у досліджуваних хворих. При первинному обстеженні у більшої половини хворих, а саме у 61%, діагностовано ГЛШ (масу міокарда лівого шлуночка (ММ ЛШ) обчислювали за формулою Американського товариства з ехокардіографії (ASE), в якості критерію ГЛШ брали граничні показники індексу ММ (IMM) ЛШ більші за 95 г/м<sup>2</sup> у жінок та 115 г/м<sup>2</sup> у чоловіків). На тлі терапії протягом 6 міс кількість пацієнтів з гіпертензивним ураженням серця зменшилася до 15 осіб і становила 45%, в середньому по групі індекс ММ ЛШ значно й достовірно зменшився з 113,8±4,3 до 102,1±4,2 г/м<sup>2</sup> (p<0,001). Регрес ГЛШ відбувся за рахунок зменшення товщини задньої стінки ЛШ з 1,08±0,04 до 1,01±0,03 см (p<0,02) та міжшлуночкової перетинки з 1,08±0,05 до 1,01±0,03 см (p<0,04). Усі інші структурні показники ЛШ, а також фракція викиду не зазнали достовірних змін протягом лікування.

За даними масштабного метааналізу R.H. Fagard та співав. (2009), найбільш ефективними класами антигіпертензивних препаратів з точки зору регресу ГЛШ є БРА та антагоністи кальцію. Спираючись на дані 75 публікацій, що загалом охопили близько 6000 пацієнтів, дослідники переконливо показали перевагу БРА – зменшення IMM ЛШ становило 12,6% і було достовірно більшим у порівнянні з регресом ГЛШ під впливом інших чотирьох груп антигіпертензивних препаратів. За величиною зменшення IMM ЛШ антагоністи кальцію не поступалися БРА (12,8%), проте при співставленні з ефектом препаратів інших класів різниця не набула достовірності. Враховуючи результати цього метааналізу, який підтвердив дані попереднього, проведеного Klingbeil A.U. та співав. (2003), комбінація БРА з антагоністом кальцію видається найбільш раціональним вибором у пацієнтів з ГЛШ.

Результати нашого дослідження свідчать про виражену антигіпертензивну ефективність та кардіопротекторний потенціал фіксованої комбінації валсартану і амлодипіну на тлі хорошої переносимості терапії (у 2 жінок виникли незначно виражені периферичні набряки, які не привели до відмови від лікування). Препарат Діфорс є раціональним вибором для пацієнтів з АГ високого ризику серцево-судинних ускладнень як засіб

# ДІОКОР 80

# ДІОКОР 160



Валсартан 80мг + ГХТ 12.5мг



Валсартан 160мг + ГХТ 12.5мг



✓ Ефективність у 87%  
пацієнтів<sup>1</sup>

**З турботою про співвітчизника**



ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату ДІОКОР 80 ДІОКОР 160. Склад: діючі речовини: валсартан, гідрохлоротіазид; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить: 80 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 80) або 160 мг валсартану і 12,5 мг гідрохлоротіазиду (Діокор 160); Показання. Артеріальна гіпертензія у пацієнтів, для яких неефективна монотерапія. Протипоказання. Підвищена чутливість до будь-якого із компонентів препарату та до інших лікарських засобів, що є похідними сульфонаміду. Тяжкі порушення функції печінки, біліарний цироз і холестаз. Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну <30 мл/хв), анурія. Рефрактерна гіпокаліємія, гіпонатріемія, гіперкаліємія, симптоматична гіперурикемія. Способ застосування та дози. Рекомендована доза препарату – 1 таблетка 80 мг/12,5 мг (Діокор 80) 1 раз на добу. При недостатньому зниженні артеріального тиску через 3-4 тижні лікування рекомендується розглянути можливість продовження лікування з дозуванням 1 таблетка 160 мг/12,5 мг (Діокор 160) 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 320 мг/25 мг. Побічні реакції. Побічні реакції мають у цілому слабко виражений та перехідний характер. Застосування у період вагітності або годування груддю. Застосування антагоністів ангітензину II не рекомендується протягом I триместру вагітності та протипоказано протягом II та III триместрів. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами Категорія відпуску. За рецептром.

**Т.В. Талаєва, д.м.н., професор, В.В. Братусь,**  
ГУ ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, г. Київ

## Современное развитие представлений о функциональной организации ренин-ангиотензиновой системы и ее роли в развитии кардиоваскулярной патологии

Продолжение. Начало на стр. 44.

накопление мокроты в легких и развитие приступов кашля. В связи с этим от 10 до 40% пациентов с различными проявлениями кардиоваскулярной патологии характеризуются непереносимостью к ингибиторам АПФ.

Это послужило основанием для поиска других путей угнетения РААС, что привело к созданию препаратов – блокаторов рецепторов А II I типа (ATR-1), через которые реализуются патологические эффекты супрафизиологических концентраций А II типа вазоконстрикции, клеточной гипертрофии и пролиферации с ремоделированием сердца и сосудистой стенки, развитием АГ и системного воспаления. Стимуляция ATR-1 сопровождается также усилением секреции альдостерона из надпочечников и высвобождения норадреналина из симпатических терминалей при активации симпатической нервной системы. ATR-1 принимают непосредственное участие в структурном и электрическом ремоделировании левого предсердия с существенным повышением риска развития предсердной фибрилляции. Хотя применение блокаторов ATR-1 приводит к выраженному возрастанию содержания А II в крови, его отрицательные эффекты устраняются, и на этом фоне реализующееся положительное действие А II, связанное с активацией рецепторов II типа (ATR-2), стимуляция которых вызывает развитие защитных реакций, включая вазодилатацию, угнетение роста и пролиферации клеток, активирует продукцию оксида азота. Эти эффекты в значительной степени определяют кардиопротекторное действие блокаторов ATR-1.

В ряде клинических исследований показано, что блокаторы ATR-1 оказывают существенное кардиопротекторное действие, и у 5010 пациентов с классом II-IV СН по NYHA с наличием дисфункции и дилатации ЛЖ применение валсартана сопровождалось 44% уменьшением тяжести клинических проявлений, риска развития первичных конечных точек и летальности.

Отрицательной стороной действия блокаторов ATR-1 является возрастание плазменной концентрации А II, который не элиминируется из крови посредством связывания с рецепторами, а также ренина и альдостерона в связи с устранением угнетающего действия А II на их продукцию, реализующегося через ATR-1. В связи с наличием различных точек приложения ингибиторов АПФ и блокаторов ATR-1 все более широкое применение в клинической практике находит принцип «двойного угнетения РААС» с сочетанным применением препаратов этих двух классов. В исследовании CHARM – Added, проведенном с участием 2548 испытуемых с СН и сниженной функцией ЛЖ применение кандесартана у лиц, находившихся на лечении ингибиторами АПФ, сопровождалось достоверным уменьшением риска развития кардиального летального исхода или госпитализации по поводу обострения СН.

В то же время в ряде исследований было показано, что принцип двойного угнетения РААС имеет свои отрицательные последствия, прежде всего устраняет не только патологическое действие РААС,

но и ее регуляторную функцию, что может сопровождаться развитием тяжелой гипотензии и нарушением экскреторной функции почек. Поэтому в настоящее время применение принципа «двойного угнетения» считается целесообразным только в клинике СН у лиц с нарушенной сократительной функцией ЛЖ, где наиболее выражена активация РААС.

Помимо этого, в данных условиях резко возрастает содержание в крови ренина, и хотя при этом устраняется его действие через образование А II, оказалось, что ренин может оказывать патологические эффекты в виде поражения органов-мишеней через активацию особых рецепторов.

Третьим уровнем блокады РААС является применение прямых ингибиторов ренина. Алискирен – первый пероральный ингибитор ренина, был синтезирован примерно 30 лет назад, и установлено, что его прием сочетается со снижением АРП, несмотря на то что плазменное содержание ренина возрастает много-кратно в связи с устранением угнетающего действия А II. Показано, что антигипертензивное действие алискирена сопоставимо с действием лосартана (Schmieder R. et al., 2009). К числу наиболее значимых механизмов защитного действия алискирена при АГ, СУ и СД 2 типа является его способность угнетать секрецию альдостерона, уменьшать продукцию супероксидного радикала и выраженная оксидативный стресса (Dong Y. et al., 2010).

Анализ данных литературы последних лет свидетельствует о том, что блокада РААС позволяет предупредить развитие и прогрессирование множества заболеваний почек и сердечно-сосудистой системы, однако, к сожалению, не у всех пациентов. Особенно высока эффективность блокаторов РААС на ранних стадиях заболевания, и несколько лет назад показано, что применение блокаторов АТР-1 позволяет эффективно предупредить развитие гипертензии и ее осложнений у прегипертензивных пациентов (Julius S. et al., 2006), тогда как на более поздних этапах терапия с применением только ингибиторов РААС может не приводить к оптимальному снижению риска (Waeber B., 2012). Поэтому в настоящее время многие специалисты признают, что блокада РААС является эффективным, но не абсолютным средством предупреждения кардиоваскулярных или почечных осложнений. Помимо этого, излишне выраженная блокада может даже оказывать повреждающее действие, особенно относительно функции почек. Устраниить их можно при раннем начале терапии и при выявлении и устранении всех модифицируемых факторов риска.

Формат статьи не позволяет детально проанализировать и описать современные представления о функциональной организации РААС, ее метаболическом действии, взаимосвязи РААС с вегетативной нервной, иммунной системами, а также о терапевтических принципах и возможностях применения ингибиторов РААС в кардиоваскулярной и почечной патологии. Помимо этого, многие вопросы еще остаются открытыми и требуют пристального внимания как исследователей, так и клиницистов.

### Новости

#### Ривароксабан позволяет ускорить проведение кардиоверсии: исследование X-Vert

2 сентября на конгрессе Европейского общества кардиологов (ESC) были представлены результаты международного рандомизированного исследования X-Vert (Explore the Efficacy and Safety of Once – Daily Oral Rivaroxaban for the Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Scheduled for Cardioversion) с одновременной публикацией их в журнале European Heart Journal. Это первое проспективное исследование, в котором изучалась сравнительная эффективность инновационного перорального антикоагулянта (НОАК) и антагониста витамина K (АВК) у пациентов с фибрилляцией предсердий, подвергающихся плановой кардиоверсии. Исследование X-Vert продемонстрировало, что ривароксабан (Кардоло, «Байер») по эффективности и безопасности как минимум сопоставим с АВК, и при этом позволяет значительно ускорить проведение процедуры.

В ходе исследования 1504 гемодинамически стабильных пациента с неклапанной фибрилляцией предсердий длительностью более 48 ч или неизвестной продолжительности рандомизировали в соотношении 2:1 в группу ривароксабана или АВК соответственно. Перед кардиоверсией и после нее больные должны были получать 1 раз в сутки ривароксабан в дозе 20 мг (15 мг/сут при клиренсе креатинина 30-49 мл/мин) или АВК по обычной схеме с титрованием дозы (целевое международное нормализованное отношение (МНО) – 2,5). Решение о проведении ранней или отсроченной кардиоверсии принималось исследователем. Ранняя кардиоверсия могла быть проведена, если при чреспищеводной эхокардиографии был исключен предсердный тромб или рандомизация предшествовала адекватная антикоагуляция. Пациенты, рандомизированные в группу ривароксабана, должны были начать прием препарата не менее чем за 4 ч до кардиоверсии. При выборе стратегии отсроченной кардиоверсии пациенты должны были получить ривароксабан или АВК в течение как минимум 3 и максимум до 8 недель до процедуры. Антикоагуляция считалась адекватной при назначении АВК, если МНО в диапазоне 2,0-3,0 поддерживалось в течение как минимум трех последовательных недель перед кардиоверсией; случае назначения ривароксабана – при комплайненсе не менее 80%. После кардиоверсии пациенты продолжали прием препаратов в течение шести недель.

Ривароксабан, назначавшийся de novo или как продолжение терапии, или как замена АВК или другого антикоагулянта, ассоциировался с низким риском как тромбоэмболий, так и кровотечений, что сопоставимо с применением АВК. Частота первичной конечной точки эффективности (включавшей инсульт, транзиторную ишемическую атаку, периферическую эмболию, инфаркт миокарда и сердечно-сосудистую смерть) у пациентов группы ривароксабана численно была ниже, чем при применении АВК (0,51 vs 1,02%; отношение рисков (ОР) 0,50; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,15-1,73). Также численные различия наблюдались в частотах больших кровотечений (0,61 vs 0,80% при применении ривароксабана и АВК соответственно; ОР 0,76; 95% ДИ 0,21-2,67). Однако достоверные различия по основным показателям эффективности и безопасности между ривароксабаном и АВК отсутствовали. Частота смертельных кровотечений составила 0,1% в группе ривароксабана и 0,4% в группе АВК. Группы терапии не различались по общей частоте неблагоприятных событий и тяжелых побочных эффектов.

В группе ранней кардиоверсии время от рандомизации до кардиоверсии было одинаковым при использовании обоих терапевтических режимов (в среднем один день). Однако в группе отсроченной процедуры у пациентов, получавших ривароксабан, среднее время подготовки к кардиоверсии было достоверно значительно короче, чем у больных, принимавших АВК (22 vs 30 дней соответственно;  $p<0,001$ ).

Авторы указывают, что X-Vert стало первым масштабным исследованием такого рода и не было запланировано для демонстрации превосходства. Так, при установленном риске тромбоэмболических событий около 1% для достоверного подтверждения гипотезы о том, что ривароксабан не уступает АВК, требовалось бы включить не менее 25-30 тыс. пациентов, что не рационально. Тем не менее уже сейчас есть клиники, где при подготовке к плановой кардиоверсии принято использовать НОАК вместо АВК, и исследование X-Vert предоставляет методически обоснованную информацию в поддержку этой практики. Исходя из его результатов, ривароксабан представляется выгодной с практической точки зрения альтернативой АВК в ситуации плановой кардиоверсии, поскольку он назначается один раз в сутки, не требует контроля МНО и, по-видимому, позволяет сократить период лечения перед процедурой, длительность которого при использовании варфарина часто значительно превышает три недели.

Подготовил Алексей Терещенко

Національна академія наук України  
Національна академія медичних наук України  
Міністерство охорони здоров'я України  
Асоціація кардіологів України  
ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеско» НАМН України»

## XV НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС КАРДІОЛОГІВ УКРАЇНИ

### Інформаційне повідомлення № 1

23–25 вересня 2014 р., м. Київ

# Лінотор®

LISINOPRILUM

## Надійний кардіоорганайзер



### Скорочена інструкція для медичного застосування препарату ЛІНОТОР.

Склад: діюча речовина: лізиноприл; 1 таблетка містить лізиноприлу дигідрат еквівалентно 5 мг, 10 мг, 20 мг лізиноприлу; допоміжні речовини: маніт (Е 421), кальцію гідрофосфат, крохмаль кукурудзяний, крохмаль пружелатинізований, заліза оксид червоний (Е 172), магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Інгібтори АПФ. Код ATC C09A A03. Показання. Артеріальна гіпертензія, гострий інфаркт міокарда в перші 24 години за умов стабільної гемодинаміки. Протипоказання. Підвищена чутливість до лізиноприлу, інших інгібторів АПФ або інших компонентів препарату. Ангіоневротичний набряк в анамнезі, у тому числі після попередньої терапії інгібторами АПФ. Ідіопатична або спадкова ангіоедема. Стеноз ниркової артерії, особливо білатеральний стеноз або стеноз артерії одної нирки. Тяжка серцева недостатність, тяжка артеріальна або реноваскулярна гіпертензія, кардіоміопатія, аортальний стеноз. Період вагітності та годування груддю. Дитячий вік. Способ застосування та дози. Застосовують внутрішньо дороєслім. Препарат Лінотор® рекомендовано приймати 1 раз на добу в один і той же час. Препарат можна приймати незалежно від прийому їжі, оскільки їжа не впливає на абсорбцію препарату, але обов'язково з достатньою кількістю рідини. Побічні реакції. Артеріальна гіпотензія (особливо після прийому першої дози препарату пацієнтами з дефіцитом натрію, дефідратацією, серцевою недостатністю); ортостатичні реакції, у тому числі гіпотензія. Інфаркт міокарда або інсульт, можливо, як вторинні явища до надлишкової гіпотонії у пацієнтів з великим ризиком, відчуття серцебиття, тахікардія, синдром Рейно. При застосуванні лізиноприлу у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда можливі, особливо в перші 24 години, атріовентрикулярна блокада II-III ст., тяжка гіпотензія та/або порушення функції нирок (0,1-1% випадків), у поодиноких випадках (0,01-0,1%) – кардіогенний шок. Ниркова дисфункция. Рідко – уремія, гостра ниркова недостатність, олігурія/анурія. У пацієнтів з ураженням ниркових артерій та хворих, які одночасно отримують діуретики, може спостерігатися підвищення рівня креатиніну та азоту сечовини у сироватці крові. Сухий кашель, бронхіт. Рідко – рініт, бронхоспазм, синусит, алергічний альвеоліт/еозинофільна пневмонія, гlosis i сухість у роті, діарея, блівлення, нудота, біль в абдомінальній ділянці та порушення травлення. Рідко – сухість у роті, панкреатит, набряк сплющеної оболонки травного тракту, гепатоцелюлярний або холестатичний гепатит, жовтяниця. Висипання, свербіж. Рідко – надчутивливість/ангіоневротичний набряк, крапив'янка, алергія, псoriasis, лихоманка, висипання, міалгія, артрапліgia/артрит, позитивні антинуклеарні антітіла, підвищена реакція осідання еритроцитів, еозинофілія та лейкоцитоз, висипання, фоточутливість або інші дерматологічні прояви. Іноді виникає головний біль, втомлюваність, запаморочення, депресія, порушення сну, парестезія, порушення рівноваги, дезорієнтація, суб'єктивне відчуття шуму у вухах та зниження гостроти зору. Рідко – зниження рівня гемоглобіну, гематокриту, пригнічення діяльності кісткового мозку, анемія, тромбопенія, лейкопенія, нейтропенія, агранулоцитоз, гемолітична пневмонія, лімфаденопатія, аутоімунна хвороба. Імпотенція, гінекомастія. Збільшення вмісту сечовини в крові, збільшення вмісту креатиніну в сироватці крові, збільшення рівня ферментів печінки, гіперкаліємія. Рідко – збільшення вмісту білірубіну в сироватці крові, гіпонатріємія.

Р.п.: № UA/10221/01/01, № UA/10221/01/02, № UA/10221/01/03

# Практические вопросы ведения пациентов с нарушениями ритма сердца

**19 мая в г. Киеве состоялась IV Научно-практическая конференция Ассоциации аритмологов Украины, в ходе которой украинские и зарубежные специалисты представили доклады, посвященные актуальным вопросам современной аритмологии.**



Сопредседатель Ассоциации аритмологов Украины, модератор рабочей группы по нарушениям ритма сердца, руководитель отдела аритмий ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины (г. Киев), доктор медицинских наук, профессор Олег Сергеевич Сычев посвятил доклад проблемам оказания высокоспециализированной аритмологической помощи в Украине.

— В течение 2013 г. значительное внимание со стороны Ассоциации аритмологов Украины уделялось изучению необходимости в проведении инвазивных вмешательств и работе, направленной на более широкое внедрение современных технологий при оказании медицинской помощи пациентам с аритмиями.

В настоящее время в Украине имплантация внутрисердечных устройств проводится в 36 центрах, между которыми существует значительная разница в отношении количества проводимых вмешательств. Если в Днепропетровской и Донецкой областях в течение 2013 г. было выполнено более 1000 имплантаций внутрисердечных устройств, то в Черниговской — всего 48 процедур, в Сумской — 54, в Житомирской — 62. Только в 10 центрах страны имплантируют более 200 кардиостимуляторов в год — именно на эти клиники приходится около 60% всех процедур, проводимых в целом в Украине. Наибольшее количество процедур осуществляется в гг. Киеве, Донецке, Днепропетровске, Харькове, Одессе и Луганске. Лидерами в этом отношении являются областные и научные центры НАМН Украины.  $\frac{2}{3}$  дорогостоящих устройств для лечения нарушений ритма и проводимости сердца были установлены за счет областных и городских бюджетов, и в целом в 2013 г. сохраняется тенденция к увеличению количества инвазивных процедур у пациентов с нарушениями ритма сердца. Однако система оказания высокоспециализированной помощи этим больным сегодня находится в стадии становления, и такие вопросы, как адекватная реабилитация, наблюдение, оказание психологической помощи, а также соответствующее обучение врачей и медицинского персонала, остаются не полностью решенными даже в специализированных учреждениях.

Необходимость экономного распределения финансовых средств обуславливает невозможность четкого соблюдения рекомендаций по имплантации внутрисердечных устройств. Так, несмотря на то что более предпочтительными водителями ритма являются двухкамерные стимуляторы, обеспечивающие лучшее качество жизни пациентов и меньшую частоту развития осложнений, отечественная система здравоохранения предлагает пациентам более экономные однокамерные устройства, что не может не сказываться на результатах вмешательств и на затратах, связанных с повторными госпитализациями и операциями.

В связи с тем, что затраты на приобретение дорогостоящих двухкамерных стимуляторов в основном несут пациенты, приблизительно в 70% случаев устанавливаются однокамерные водители ритма (в европейских странах — наоборот — однокамерные стимуляторы устанавливаются в 30% случаев).

Процедуры абляции при фибрилляции предсердий (ФП) выполняются в 9 центрах 6 областей Украины, и только в 3 из них осуществляют более 100 процедур в год.

Ежегодное количество имплантаций кардиовертеров-дефибрилляторов (КД) и абляций в Украине в разы меньше по сравнению с Польшей, хотя эпидемиологическая ситуация и потребность в этих вмешательствах в указанных странах приблизительно одинаковы. Одной из причин данной ситуации являются плохая выявляемость пациентов с аритмиями, нуждающихся в этих вмешательствах, а также несводимленность больных о последствиях заболевания и существующих возможностях его лечения.

Преодолеть проблему недостаточной доступности инвазивных вмешательств возможно путем повышения уровня образованности кардиологов и врачей общей практики в области современных направлений ведения пациентов с аритмиями.



Возможности профилактики внезапной сердечной смерти (ВСС) осветил кандидат медицинских наук Янис Юрьевич Думпис (Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова).

— Проблема ВСС — одна из наиболее актуальных в современной кардиологии. Выживаемость при острой остановке кровообращения очень низкая: даже в США — стране, в которой система оказания догоспитальной медицинской помощи развита очень хорошо, — выживают не более 5% лиц с эпизодом ВСС.

Достаточно часто внегоспитальная ВСС является первым и последним проявлением ишемической болезни сердца (ИБС), однако почти в 90% случаев непосредственной причиной ВСС являются острые нарушения ритма сердца (чаще всего — острые желудочковые тахикардии). Поэтому решение этой проблемы заключается в эффективной борьбе с жизнеугрожающими желудочковыми аритмиями. Известно, что единственным эффективным методом профилактики фибрилляции желудочек является имплантация КД. Освоение этой процедуры началось в 1980 г., и вот уже на протяжении почти 35 лет она продолжает совершенствоваться, являясь сегодня рутинным методом профилактики ВСС у многих пациентов с жизнеугрожающими нарушениями ритма сердца. Современные имплантируемые КД и инновационные технологии позволяют обеспечить почти 100% эффективность вмешательств и минимизировать возможные риски, например необоснованные шоковые разряды, которые оказывают неблагоприятное влияние на прогноз пациентов с аритмиями.

Первичная профилактика ВСС подразумевает проведение профилактических мероприятий у пациентов, находящихся в группе риска, без спонтанных приступов гемодинамически значимой аритмии и/или внезапной остановки кровообращения в анамнезе. Вторичная профилактика ВСС предназначена для лиц, перенесших внезапную остановку кровообращения и/или эпизод внезапной гемодинамически значимой аритмии, при условии, что их причина не была преходящей.

Основанием для использования КД в первичной профилактике ВСС стали результаты исследований MADIT II и SCD HeFT. В испытание MADIT II включали пациентов, перенесших инфаркт миокарда с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ)  $<30\%$ . В исследовании SCD HeFT приняли участие пациенты с сердечной недостаточностью (СН) II-III функционального класса (ФК) и ФВ ЛЖ  $<35\%$ .



В этих двух испытаниях показано значимое снижение риска общей смерти и ВСС у пациентов, которым были имплантированы КД. Кроме того, в исследовании SCD HeFT показано значительное преимущество КД перед амиодароном в отношении снижения риска смерти. Показательными являются данные польских ученых, которые изучали эффективность имплантируемых КД в клинической практике у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, с ФВ ЛЖ  $\leq 35\%$ . В этом исследовании было показано, что у больных, которым провели данную процедуру, уровень смертности оказался гораздо ниже по сравнению с группой пациентов, которым КД не были установлены (B. Pertzov et al., 2011).

В 2007 г. были опубликованы результаты обзора нескольких клинических исследований с общим количеством пациентов  $>80$  тыс., в ходе которого были проанализированы  $>8$  тыс. литературных источников, представлявших почти 20-летний мировой опыт лечения больных с аритмиями с помощью имплантации КД (J. Ezeecowitz, 2007). На основании полученных данных были сделаны выводы о том, что имплантация КД пациентам с жизнеугрожающими аритмиями способствует снижению уровня общей смертности на 20%, ВСС — на 54%, при этом установка КД одинаково эффективна как при первичной, так и при вторичной профилактике ВСС. Метаанализ позволил также проанализировать характеристики пациентов с аритмиями, которым показана имплантация КД:

- возраст  $>61$  года;
- мужской пол (74%);
- наличие ИБС (59%);
- наличие СН III-IV ФК по NYHA;
- ФВ ЛЖ 32-46% (первичная профилактика);
- ФВ ЛЖ 21-28% (вторичная профилактика).

Таким образом, был сделан вывод о том, что дисфункция ЛЖ является одним из основных критериев риска ВСС.



В настоящее время наличие в анамнезе эпизода фибрилляции желудочек / жизнеугрожающей желудочковой тахикардии, снижение ФВ ЛЖ являются абсолютным показанием к имплантации КД с целью профилактики ВСС.

Что касается пациентов, перенесших острый инфаркт миокарда, с ФВ ЛЖ  $<35\%$  через 40 дней после события или с хронической СН II-III ФК и низкой ФВ ЛЖ, то их рекомендуется направлять в центр с возможностью имплантации КД для решения вопроса о целесообразности данной процедуры.



Вопросам профилактики развития ФП и ее осложнений после операции аортокоронарного шунтирования (АКШ) уделил внимание главный специалист МЗ Украины по специальности «Функциональная диагностика», профессор кафедры функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика (г. Киев), доктор медицинских наук Олег Йосифович Жаринов.

— Послеоперационная ФП (ПОФП) является достаточно распространенным осложнением в ранний послеоперационный период у пациентов, перенесших АКШ. В свою очередь, возникновение ПОФП ассоциируется с большей частотой таких послеоперационных осложнений, как ишемический инсульт, острая СН, пневмонии, инфаркт миокарда, острая нефропатия. Решение вопроса о целесообразности проведения мероприятий, направленных на профилактику ПОФП, зависит от степени риска этого осложнения, на который, в свою очередь, влияют такие клинические факторы, как наличие сахарного диабета, аневризмы ЛЖ; сочетание АКШ с другими вмешательствами; выявление артериальной гипертензии, ИБС, постинфарктного кардиосклероза, почечной дисфункции; повышение уровня С-реактивного белка. Из ЭхоКГ-критериев большое значение имеют увеличение конечно-диастолического объема, снижение ФВ ЛЖ, дилатация левого предсердия.

С точки зрения профилактики ПОФП и других осложнений после АКШ огромное значение имеет правильно разработанная схема медикаментозной терапии, которая обязательно должна включать применение  $\beta$ -блокаторов (класс и уровень доказательств 1А), статинов и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.



Что касается назначения амиодарона, то оно во многом зависит от исходного риска (требуется тщательный сбор анамнеза), а также от сроков возникновения и течения ПОФП. Единственный короткий эпизод ФП, возникший в 1-е сутки после АКШ, как правило, не требует лечения, тогда как длительные неоднократные эпизоды поздней ПОФП (2-е сутки и более) могут обусловить необходимость в назначении антиаритмической терапии, прежде всего амиодарона. Впрочем, по данному вопросу сегодня нет единого мнения. В исследовании PAPABEAR использование амиодарона в достаточно высокой дозе – 10 мг/кг массы тела – на протяжении в общей сложности 13 дней (6 дней до и 7 после АКШ) способствовало снижению частоты ПОФП почти в 2 раза, однако достоверной разницы в уменьшении частоты осложнений и длительности госпитализации не отмечено. Эти результаты – основание для проведения тщательной оценки соотношения польза/риска при решении вопроса о назначении любой антиаритмической терапии с целью профилактики ПОФП пациентам после АКШ с учетом не только положительных, но и возможных отрицательных последствий в виде брадикардии и других побочных явлений. Таким образом, применение профилактической терапии амиодароном следует рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ПОФП (класс и уровень доказательств Ia-A). Возможно также в отдельных случаях проанализировать назначение сotalола (Ib-A).

Что касается статинов, то их эффективность в профилактике ПОФП и снижении послеоперационных осложнений при АКШ не вызывает сомнений.

В исследовании ARMIDA-3 назначение аторвастатина в дозе 40 мг/сут за 7 дней до оперативных вмешательств на сердце с использованием искусственного кровообращения приводило к выраженному снижению частоты ПОФП по сравнению с плацебо (35 и 57% соответственно). Сегодня рутинное применение статинов является стандартом ведения пациентов, подвергающихся изолированному АКШ или АКШ в сочетании с клапанными операциями, что четко зафиксировано в европейских рекомендациях.

Важным моментом ведения пациентов с эпизодом ПОФП после АКШ или стентирования является анти тромботическая терапия. В современных международных рекомендациях подчеркивается важность длительного применения антикоагулянтов у пациентов с ФП с целью профилактики тромбоэмбологических осложнений. Сегодня у пациентов с ФП с показаниями к осуществлению вмешательств на коронарных сосудах предусмотрено применение antagonista витамина K (варфарина) в сочетании с одним анти тромботическим препаратом, однако данная стратегия недостаточно тщательно оценена и в исследовании ассоциировалась с повышенным риском возникновения кровотечений (Ib-C). Очевидно, такую терапию можно использовать у пациентов с явной склонностью к развитию аритмий, например с повторными эпизодами ПОФП. При наличии лишь одного эпизода можно использовать только анти тромботический препарат.

Анализируя наиболее важные моменты последней версии рекомендаций Американской ассоциации сердца / Американского колледжа кардиологов / Общества сердечного ритма (2014) по ведению пациентов с ФП, следует отметить следующие сообщения:

- в руководстве указывается на пользу применения шкал для оценки риска возникновения кровотечений при ФП, однако их использование не имеет смысла при выборе специфического лечения;

- сделан акцент на возможностях применения новых пероральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксабана, апиксабана), которые можно использовать в качестве препаратов, альтернативных варфарину;

- фокусируется внимание на необходимости временного перехода в некоторых ситуациях на лечение непрямыми антикоагулянтами с целью сбалансирования риска возникновения инсульта и кровотечений;

- подчеркивается, что польза от применения ацетилсалicyловой кислоты у пациентов с ФП незначительна;

- при стентировании предпочтение отдается цельнометаллическим стентам, что позволяет сократить сроки проведения анти тромботической терапии;

Таблица. Потенциальные побочные эффекты терапии амиодароном		
Нарушения	Частота в год	Потенциальные побочные эффекты
Со стороны сердечно-сосудистой системы	5-6%	Удлинение интервала QT; нарушения проводимости; артериальная гипотензия
Со стороны кожи	8-10%	УФО-сенсибилизация; серо-голубой цвет кожи на участках, подвергающихся солнечному воздействию
Со стороны эндокринной системы (щитовидной железы)	25%	Гипертреоидизм; гипотреоидизм
Со стороны желудочно-кишечного тракта		Рвота, тошнота, анорексия; токсическое повреждение печени; повышение уровня печеночных ферментов в 2 раза и более
Со стороны нервной системы	20-40%	Атаксия, трепет, расстройство сна, периферическая невропатия
Со стороны легких	2%	Легочные токсические реакции (легочные инфильтраты); кашель, лихорадка, диспnoэ; острый респираторный дистресс-синдром, пневмония

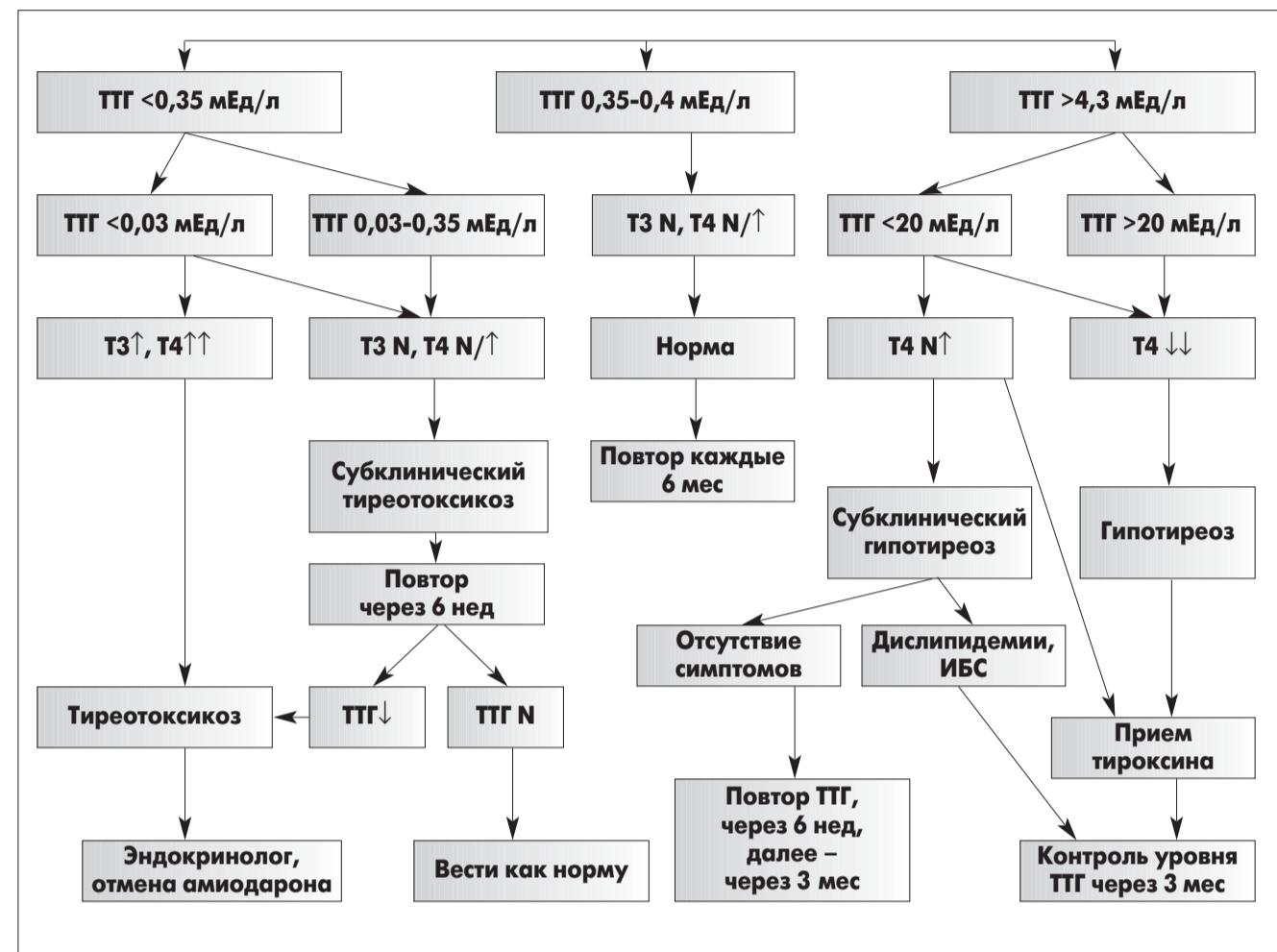


Рис. Скрининг гормонов щитовидной железы у больных, принимающих амиодарон (American Thyroid Association, 2009)



Старший научный сотрудник отдела аритмий ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАН України Елена Ніколаєвна Романова розглядала особых клініческих случаю у пацієнтів з ФП.

– Достаточно распространенной клинической ситуацией служит сочетание ФП и СН, именно у таких пациентов в качестве антиаритмической терапии препаратом выбора часто является амиодарон. Лечение этим препаратом может длиться месяцами и даже годами, и врачи, которые ведут таких пациентов, должны хорошо знать, каких побочных эффектов следует ожидать, как обследовать пациента для своевременного их выявления, когда необходимо приступить, а когда продолжить терапию амиодароном. Наиболее часто побочные реакции на терапию данным препаратом возникают со стороны нервной (20-40%) и эндокринной (25%) систем (табл.).

Особое внимание сегодня уделяется проблемам, связанным с тиреотоксической ФП, которая уже в 1-й месяц от начала заболевания повышает риск развития тромбоэмбологических осложнений, в т. ч. ишемического инсульта (P. Petersen et al., 1988; S. Klein et al., 2001; C.W. Siu, 2009), а также потенцирует развитие СН. Кроме того, как гипертрофия, так и гипотиреоз могут обуславливать запуск механизмов возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий.

Известно, что чаще всего амиодарониндуцированный тиреотоксикоз развивается у мужчин. У больных с исходной патологией щитовидной железы частота амиодарониндуцированного гипотиреоза и тиреотоксикоза в 2 раза выше по сравнению с пациентами, не имеющими такой патологии. Поэтому оценка исходной функции щитовидной железы – важный момент ведения больных с показаниями к назначению амиодарона.

Основным показателем, с определения которого начинают оценку функции щитовидной железы, является уровень тиреотропного гормона в крови (ТТГ). Этот показатель, а также уровни общего трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина (Т4) следует оценивать перед назначением амиодарона, а также в процессе терапии, но не ранее чем через 3 мес с момента начала лечения.

В первые 2 мес после начала приема амиодарона приблизительно у 30% пациентов развивается доброкачественная форма эутиреоидной гипертироксинемии, которая рассматривается как лабораторный феномен, возникающий вследствие повышения концентрации йода в крови на фоне приема амиодарона и уменьшения захвата йода щитовидной железой. Этот феномен может нормализоваться в течение 2 мес и не требует медикаментозной коррекции.



В процессе лечения данным препаратом следует проявлять настороженность в отношении таких симптомов, как эмоциональная лабильность, невроз, трепет рук, тахикардия, повышенная утомляемость, снижение массы тела, субфебрилитет, выпадение волос, ломкость ногтей, нарушения менструального цикла. И, наконец, наиболее тревожным сигналом является потеря антиаритмического эффекта амиодарона.

Отмена амиодарона необходима далеко не в каждом случае, и врач должен знать правильный алгоритм проведения необходимых исследований, чтобы не лишать пациента жизненно важной терапии (рис.).

Подготовила Наталья Очеретяная

А.С. Свінціцький, д.м.н., професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 3, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# Гепатотоксичність та шляхи її подолання при застосуванні нестероїдних протизапальних препаратів

**Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) – одна з найбільш відомих і добре вивчених груп лікарських засобів (ЛЗ).**

**Продукти рослинного походження, що містять НПЗП (саліцилати), використовувалися як жарознижуючий засіб**

**із давніх часів.**

**Історія НПЗП – це історія величезної праці, успіхів і невдач, надій і розчарувань багатьох поколінь хіміків і фармацевтів, лікарів різних спеціальностей. Початком широкого застосування НПЗП у медичній практиці як ЛЗ з науково доведеною ефективністю слід вважати 1874 р., коли в журналі Lancet було опубліковано статтю A. Mayers, присвячену оцінці ефективності екстракту кори верби (саліцину) при лікуванні гострої ревматичної лихоманки. Протягом 130 років галузь клінічного застосування НПЗП постійно збільшувалася, і на сьогодні вони є препаратами, які найбільш широко використовуються.**

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), близько 20% населення нашої планети регулярно приймають НПЗП. Відповідно до принципів фармакотерапії ревматичних хвороб, НПЗП рекомендовані робочою групою Асоціації ревматологів України при патології серцево-судинної системи, кістково-м'язової та сполучної тканини. Основними показаннями до медичного застосування препаратів вказаного класу при ревматичних хворобах є провідний боловий та суглобовий синдроми.

Унаслідок широкого, а нерідко й безконтрольного застосування НПЗП незалежно від хімічної належності (табл. 1) можуть викликати різноманітні побічні реакції з боку різних систем організму. Спектр побічних реакцій НПЗП досить широкий: від незначних неспецифічних симптомів у вигляді легкого запаморочення та шлунково-кишкових розладів до фатальних ускладнень (тромбоцитопенія, шлунково-кишкові кровотечі, гостра енцефалопатія, апластична анемія, жовтянниця тощо).

При цьому основною негативною рисою всіх НПЗП є високий ризик розвитку побічних реакцій з боку органів травлення. У 30-40% пацієнтів, які приймають НПЗП, відзначають диспесичні розлади, у 10-20% – ерозії і виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, у 2-5% – кровотечі та перфорації.

Медикаментозні ураження печінки вивчаються вже понад 60 років, вони становлять близько 10% від усіх побічних реакцій, пов'язаних із застосуванням ЛЗ, у США є причиною 2,5-3% усіх випадків гострої форми жовтянниці (в Європі цей показник дещо вищий і сягає 3-4%).

Практично всі сучасні НПЗП (незалежно від циклооксигеназної селективності) здатні виявляти гепатотоксичний вплив, виражений різною мірою. Токсичний ефект відносно печінки виявляється у 1-5% пацієнтів; при цьому серйозні (клінічно виражені) гепатотоксичні реакції відзначаються значно рідше – 1-2 випадки на 10 тис. хворих на рік, які регулярно приймають НПЗП. Неважаючи на те що відносний ризик клінічно значущого ураження печінки внаслідок застосування НПЗП відносно невисокий, наслідки НПЗП-індукованого ушкодження печінки можуть бути дуже серйозними (зокрема, розвиваються фульмінантна печінкова недостатність і гепато-нальний синдром). Мішеню токсичної дії можуть бути гепатоцити (некроз), жовчні протоки і канальці (холестаз) або синусоїдальні клітини (ендотелій, жирові місця клітини).

За результатами багатьох досліджень, які ґрунтуються на популяційному аналізі та оцінці спонтанних повідомлень про клінічні спостереження, ця патологія найчастіше розвивається на тлі прийому суліндаку, диклофенаку та німесуліду (за деякими даними –

ібупрофену), рідше – при використанні целекоксибу і мелоксикаму.

Проведений у 2004 р. детальний аналіз випадків госпіталізації хворих із тяжким ураженням печінки, які систематично застосовували НПЗП, показав, що за попередні десятиліття їх кількість збільшилась від 3,1 до 23,4 на 100 тис. хворих на рік. Ризик виникнення токсичних уражень печінки у пацієнтів, які систематично приймають НПЗП, порівняно з особами, які застосовували їх у минулому, становить 4,8 і 8,6 випадків на 100 тис. осіб на рік відповідно.

Повідомлення про виникнення гострої печінкової недостатності, пов'язаної із застосуванням бромфенаку, призвело до його відкликання з продажу в 1998 р. Застосування німесуліду було припинено в Фінляндії, Іспанії та інших країнах у зв'язку з його гепатотоксичністю. Із застосуванням луміракоксибу, селективного інгібтору циклооксигенази-2, було пов'язане виникнення тяжкого ураження печінки – 6,39 випадків на 100 тис. осіб, які його застосовували.

Генетична схильність до прояву гепатотоксичних властивостей медикаментів визначається дефектами структури або кількості генів, які беруть участь у метаболізмі лікарських речовин, що призводить до особливої біотрансформації ЛЗ в осіб з наявністю індивідуальної чутливості до препарату. Печінка відіграє важливу роль у метаболічних перетвореннях більшості ЛЗ, для прояву фармакологічної активності або виведення яких потрібна біотрансформація. Більшість НПЗП проходить етап біотрансформації з утворенням небезпечних метаболітів саме в печінці. Подальше виснаження запасів глутатіону приводить до накопичення вільних радикалів та ініціації перекисного окислення ліпідів, що відіграє вирішальну роль у некрозі гепатоцитів при хронічному отруєнні.

Вивчення мінливості метаболізму диклофенаку та дослідження ролі поліморфізму генів, які кодують ферменти та транспортери, що метаболізують препарати, показало, що підвищені рівні реактивних метаболітів можуть привести до зростання концентрації білка, який зв'язує диклофенак, а згодом – і до гепатотоксичних ефектів. Так, у визначені сприйнятливості до токсичних уражень UGT2B7\*2 алель, яка пов'язана з підвищеним активністю ферменту, зумовлює восьмизарове зростання ризику токсичного ураження диклофенаком.

Як свідчать дані літератури та наші власні спостереження, НПЗП-асоційовані гепатопатії значно частіше розвиваються на тлі тривалого прийому НПЗП у високих дозах, у хворих із супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи, метаболічними порушеннями, особливо в разі поєданого застосування НПЗП з іншими гепатотоксичними препаратами, вживанням алкогольних напоїв.

Таблиця 1. Класифікація НПЗП за хімічною будовою

I. Похідні арилкарбонових кислот	1) похідні саліцилової кислоти (асетилсаліцилова кислота – АСК, натрію саліцилат, саліциламід, метилсаліцилат та ін.); 2) похідні анtranілової кислоти (мефенамова, флуфенамова, меклофенамова кислоти та ін.).
II. Похідні арилалканових кислот	1) похідні фенілоцтової кислоти (алколофенак, диклофенак); 2) похідні арилпропіонової кислоти (ібупрофен, фторбіпрофен, кетопрофен, напроксен, фенопрофен); 3) похідні гетероарилоцтової кислоти (толметин, фенклозинова кислота); 4) похідні індол- та інденоцтової кислоти (індометацин, суліндак, індоксон); 5) похідні бензоксазолу (беноксапрофен).
III. Похідні піразолону і піразоліону	антіпірин, амідолірин, метамізол, бутадіон (фенілбутазон), оксиленілбутазон, кетофенілбутазон, азапропазон, фепразон, трибузон
IV. Різні	проквазон, дифталон, піроксикам

Поняття гепатотоксичності включає істинну (властиву ЛЗ) токсичність, яка залежить від його дози і тривалості застосування, та ідіосинкрезію. Перша – це результат властивих цьому препарату механізмів дії, водночас як друга – є наслідком індивідуальної схильності.

Основними патогенетичними механізмами розвитку НПЗП-гепатопатії є:

- ураження мітохондрій гепатоцитів унаслідок блокади ферментних систем циклу Кребса і роз'єднання окисного фосфорилювання, що призводить до енергетичного голодування клітин і накопичення недоокислених продуктів метаболізму. При цьому запускається універсальний патофізіологічний механізм ушкодження, пов'язаний із синтезом активних форм кисню, вільних радикалів і продуктів перекисного окислення ліпідів – оксидативний стрес;

- блокада фосфодіестерази IV, що призводить до підвищення внутрішньоклітинної концентрації циклічного аденоzinмонофосфату та сприяє зміні активності ферментів гепатоцитів, відповідальних за біотрансформацію молекул препарату, і тим самим зумовлює накопичення токсичних метаболітів НПЗП;

- порушення екскреції жовчі внаслідок утворення комплексів із жовчними кислотами і ентеропечінкової рециркуляції НПЗП, що призводить до прогресуючого накопичення реактивних лікарських метаболітів у гепатоцитах та індукуції холестазу;

- імунологічні порушення, пов'язані з розвитком локальних алергічних реакцій (за типом гіперчувствливості). Роль гаптенів можуть виконувати комплекси токсичних метаболітів НПЗП із структурних блоків гепатоцитів;

- НПЗП-ентеропатії: НПЗП чинять негативний вплив на епітеліальні клітини тонкого кишечника, підвищуючи їх проникність і сприяючи бактеріальній контамінації тонкого кишечника, що викликає вторинне локальне запалення. Цитокіні (зокрема фактор некрозу пухлини – TNF), що виробляються клітинами, які беруть участь у запальній відповіді, надходять гематогенным шляхом до печінки і можуть викликати ушкодження гепатоцитів;

- гіпоальбумінемія (у нормі НПЗП майже повністю зв'язуються з альбумінами, а збільшення їх вільної фракції може підвищувати токсичність препаратів).

Механізми НПЗП-асоційованого ураження печінки мають відмінності від інших побічних ефектів цієї групи препаратів. Селективні НПЗП у багатьох дослідженнях виявляються такими ж гепатотоксичними, як і неселективні. Відзначаються окремі варіації за різними препаратами, проте чіткої залежності немає.



А.С. Свінціцький

Так, диклофенак частіше викликає змішаний цитолітично-холестатичний гепатит, суліндак – холестатичний або цитолітично-холестатичний гепатит, АСК (у високих дозах) може спричинити помірний цитоліз або мікро-везикулярний стеатоз (табл. 2).

Унаслідок прямої гепатотоксичності можливий розвиток некрозу, стеатозу і холестазу. При ідіосинкретичних реакціях частіше визначається холестаз і некроз або некроз і стеатоз. НПЗП сприяють затримці рідини та призводять до розвитку порушень функції печінки за рахунок пригнічення синтезу простагландинів.

До характерних уражень печінки належать:

- жирова дистрофія гепатоцитів; осередки коліквацийного некрозу навколо центральних вен із зональним некрозом – ураженням 3-ї зони ацинусів (центролобулярних, перивенулярного), що зумовлено високою метаболічною активністю цієї зони і підвищеним виробленням токсичних метаболітів, зокрема при прийомі парacetamolu;
- запальні інфільтрати зі значною кількістю еозинофільних лейкоцитів;
- гранулеми, що не мають специфічної будови;
- ураження жовчовивідних шляхів і дистрофічні зміни їх епітелію;
- холестаз у перипортальних відділах часточок;
- перебудова структури печінки з утворенням помилкових часточок переважно монолобулярного типу, розділених фіброзними септами.

Частота і характер гепатотоксичності НПЗП представлена в таблиці 3.

До факторів ризику НПЗП-індукованого ушкодження печінки належать стать пацієнта (жінки хворюють частіше, ніж чоловіки), вік понад 65 років, наявність хронічного аутоімунного захворювання, хронічного дифузного захворювання печінки, зниження функції нирок, гіпоальбумінемія, терапія НПЗП у високих дозах, наявність хронічного захворювання, що потребує прийому НПЗП, поліпрагмазія.

За даними I. Lacroix та співавт., ушкодження печінкової паренхіми внаслідок прийому НПЗП може виникати у різний часовий

Таблиця 2. Особливості ураження печінки залежно від хімічної структури НПЗП

Хімічні групи	Типи ураження	Особливості ураження
</tbl

проміжок: безпосередньо після початку терапії, в процесі 2-3-тижневого курсу лікування, через тижні або навіть місяці після його завершення.

Більшість дослідників вважають, що ризик медикаментозного ураження печінки підвищується за наявності хронічного дифузного захворювання печінки будь-якої етіології. При цьому порушення метаболізму препараторів прямопропорційне вираженості хронічної печінкової недостатності.

Терапевтичні дози НПЗП можуть викликати гепатотоксичні реакції переважно за наявності ендогенної схильності (первинного захворювання печінки і генетичної схильності тощо), а також при вживанні алкоголю, прийомі інших ЛЗ із гепатотоксичною дією, за наявності супутньої ентеропатії, що супроводжується можливим негативним впливом НПЗП на енteroцити, на фоні запальних реакцій, які призводять до підвищення концентрації в сироватці крові цитокінів, зокрема TNF, що мають виражену гепатотоксичну дію. Крім того, прийом НПЗП супроводжується зниженням локального синтезу простагландінів, порушень у системі мікроциркуляції.

Підвищення з віком частоти побічних реакцій з боку печінки при проведенні медикаментозної терапії пов'язане з тим, що, з одного боку, за наявності багатьох вікових захворювань особи похилого віку (понад 65 років) змушені приймати одночасно кілька ЛЗ. З іншого боку, в процесі старіння організму порушується метаболізм ЛЗ, осілько знижується маса печінки, зменшується кількість активних гепатоцитів та знижується здатність ферментів печінки активуватися під дією ЛЗ. Дослідження аутоптатів показали, що маса печінки в осіб віком понад 65 років знижується на 18-25%, а за даними ультразвукового дослідження – на 11-32%. Печінковий кровотік зменшується майже на 35-45% порівняно з таким у осіб молодого і середнього віку. Необхідно пам'ятати, що у пацієнтів похилого віку супутня хронічна патологія і широкий діапазон скарг часто ускладнюють діагностику медикаментозного ураження печінки.

У жінок таке ураження розвивається набагато частіше, ніж у чоловіків, що пов'язано з особливостями гормонального статусу. При захворюваннях печінки будь-якої етіології медикаментозне ураження органу може бути викликане значно меншими дозами препараторів, ніж загальноприйняті терапевтичні.

Алкоголь і никотин збільшують активність окислювальних ферментів у гепатоцитах, що призводить до надмірного накопичення в них продуктів проміжного метаболізму ЛЗ. Хронічне зловживання алкоголем викликає розвиток гепатотоксичності при вживанні більш низьких доз ЛЗ, а також підвищує ступінь її

тяжкості. У пацієнтів з ожирінням відзначається підвищений ризик виникнення гепатиту при застосуванні галотану, а прийом метотрексату або тамоксифену є незалежним чинником ризику розвитку неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки. Водночас голодування сприяє розвитку гепатотоксичності при прийомі парацетамолу та ізоніазиду.

Пероральні НПЗП мають більш агресивну дію на печінку (ефект першого проходження через неї після всмоктування в кишечнику). Печінка приймає на себе перший удар при пероральному прийомі ЛЗ, особливо тих, що володіють вираженим ефектом «першого пасажу».

Таким чином, небажані побічні ефекти з боку печінки при лікуванні НПЗП, які зумовили летальний наслідок або викликали необхідність екстреного проведення трансплантації печінки, стали причиною заборони на використання в клінічній практиці беноксaproфену, дросикаму, бромфенаку, пірпрофену, фен-клофенаку і в деяких країнах німесуліду.

### Клінічна картина

Клінічний перебіг гострих уражень печінки, пов'язаних із застосуванням НПЗП, часто має безсимптомний характер; патологічні зміни можуть бути виявлені лише за наявності підвищеної активності трансаміназ плазми крові (зазвичай у 2-5 разів вище верхньої межі норми, рідше – понад 50 разів), що відзначається у 1-5% хворих, які регулярно приймають НПЗП. Найчастіше НПЗП-гепатопатія проявляється вираженим цитолітичним синдромом, синдромом холестазу, гострою печінковою недостатністю (при високих концентраціях препарату і тривалому застосуванні на тлі зниження активності ферментних систем, що регулюють їх біотрансформацію).

Клінічно виражені гепатотоксичні реакції (гострий медикаментозний гепатит) спостерігаються рідко – з частотою близько 1 випадку на 10 тис. пацієнтів, які регулярно приймають НПЗП.

Токсичний гепатит розвивається на тлі тривалого прийому НПЗП (декілька місяців) і може супроводжуватися холестатичною жовтяницею або фульмінантною печінковою недостатністю з можливістю виникнення летального наслідку.

Розвиток токсичного гепатиту пов'язують з утворенням цитотоксичних метаболітів, які не можуть бути знешкоджені за умов виснаження глутатіонових резервів печінки (при хронічній інтоксикації, алкогольм тощо).

Для імуноалергічних гепатитів характерні їх розвиток на початку прийому НПЗП та відсутність зв'язку між дозою та клінічною симптоматикою.

Гепатотоксичний ефект НПЗП може проявлятися і гепатогенною енцефалопатією – синдромом Рея, в основі якого лежить генералізоване ушкодження мітохондрій у дітей із вродженими дефектами мітохондріальних ферментів унаслідок інгібування окислювального фосфорилювання і порушення  $\beta$ -окислення жирних кислот.

Своєчасне виявлення ураження печінки, спричиненого застосуванням НПЗП, є дуже важливим, оскільки підвищення аланінової (АлАТ) та аспарагінової (АсАТ) амінотрансфераз при ранньому виявленні та відміні терапії є зворотним. При тривалому прийомі НПЗП, особливо якщо це супроводжується підвищенням рівня білірубіну, може прогресувати порушення функції печінки. Є дані про те, що подовження протромбінового часу і гіпербілірубінемія – негативні прогностичні показники, які можуть передувати тяжкій патології печінки та свідчити про можливий розвиток фатальних некрозів.

Залежно від величини співвідношення АлАТ і лужної фосфатази (ЛФ) можна визначати тип ураження печінки:

а) якщо рівень АлАТ підвищений в >5 разів від верхньої межі норми, а індекс R (співвідношення рівня АлАТ до рівня ЛФ) ≥5, то це свідчить про гепатоцелюлярне ураження печінки;

б) у разі підвищення ЛФ в >2 рази, а індексу R в ≤2 діагностується холестатичне ураження печінки;

в) якщо показники підвищуються в >2 рази від верхньої межі норми, а індекс R знаходитьться в діапазоні 2-5, то діагностують змішане ураження печінки;

г) холестатичне ураження печінки має довший перебіг, ніж гепатоцелюлярне; водночас тяжкість гепатоцелюлярного ураження печінки вища, ніж холестатичного.

Для раннього виявлення медикаментозних уражень печінки важливим є моніторинг функції печінки в перші тижні чи навіть місяці медикаментозної терапії (визначення рівнів АлАТ, АсАТ, гамма-глутамілтранспептидази).

### Лікування та профілактика

Згідно із сучасною стратегією застосування НПЗП, лікар повинен дотримуватися таких основних принципів:

• індивідуалізація: дозу, спосіб введення, лікарську форму визначають індивідуально з урахуванням інтенсивності болю та клініко-лабораторних показників;

• «сходовий принцип»: ступеневе знеболювання при дотриманні уніфікованих діагностичних підходів;

• принцип своєчасності введення: інтервал між введеннями визначають за ступенем тяжкості болю і фармакокінетичними особливостями дії препаратів та їх лікарських форм;

• принцип адекватності способу введення: перевагу надають пероральним формам.

Особливості лікування та тактики при різних патогенетичних варіантах НПЗП-гепатопатії:

1. Гострий медикаментозний гепатит лікують у спеціалізованих гастроентерологічних відділеннях відповідно до стандартів терапії цієї патології. Доцільність призначення спеціального лікування (у тому числі гепатопротекторів) при безсимптомному підвищенні рівня трансаміназ не визначена.

2. Глюкокортикоїди корисні при очевидній алергічній природі гепатотоксичності; вони можуть бути використані у пацієнтів із позитивним антинуклеарним фактором або при вірусній етіології хронічного дифузного захворювання печінки, яке передує НПЗП-ушкодженню.

3. При тяжкому холестазі, зумовленому прийомом НПЗП, може бути ефективним призначення урсодезоксихолової кислоти у поєднанні з лактулозою.

4. У кожному випадку клінічно значущого НПЗП-індукованого ушкодження печінки необхідні контроль та корекція системи гемокоагуляції.

5. При повторному призначені препарату, що викликає гепатотоксичний побічний ефект в анамнезі, ураження печінки часто розвивається швидше і має тяжкий перебіг. Є повідомлення про перехресну гепатотоксичність різних НПЗП одного хімічного класу, тому варто уникати їх застосування, якщо

в анамнезі є дані щодо гепатотоксичності хоча б одного з них.

6. Оскільки всі НПЗП, крім піроксикаму і саліцилатів, більше ніж на 98% зв'язуються з альбуміном, необхідно застосовувати більш низькі дози НПЗП при гіпоальбумінії, певінковій або нирковій недостатності.

7. При розвитку фульмінантної печінкової недостатності і гепатorenальному синдрому летальність досягає 80%, незважаючи на проведення інтенсивної посіндромної терапії, включаючи екстракорпоральну детоксикацію. З обережністю слід призначати НПЗП хворим похилого віку, за наявності супутніх захворювань, при схильності пацієнта до зловживання алкоголем тощо.

8. Виникнення гострої печінкової недостатності внаслідок застосування НПЗП вважається прямим показанням до невідкладної трансплантації печінки як до єдиного ефективного лікувального заходу, здатного зберегти хворому життя.

Оскільки НПЗП-гепатопатія частіше розвивається на тлі тривалого прийому НПЗП у високих дозах, у хворих із супутніми захворюваннями гепатобіліарної системи на тлі комбінованого прийому цих ЛЗ з іншими гепатотоксичними препаратами, вкрай важливими є питання безпечності препаратів цієї групи. Адже НПЗП – це двосічний меч, використання якого на сьогодні не має суттєвих альтернатив, однак пов'язане з небезпекою розвитку доволі серйозних побічних ефектів. Найважливішим згаданим лікаря при цьому є перетворення цього меча в потужну, але безпечну зброю. Необхідно пам'ятати не лише про найбільш часті побічні ефекти (кровотечі, гастроenterопатії, серцево-судинні проблеми), а й про гепатотоксичність.

Для зниження ризику розвитку побічних реакцій, у тому числі НПЗП-гепатопатії, потрібно:

- призначати НПЗП лише за суворими показаннями, проводити повний рекомендований курс лікування і дотримуватися режиму дозування;
- починати прийом НПЗП з низьких доз, контролюючи протягом 1 міс стан хворого і підвищуючи дозу НПЗП поступово;
- за можливістю уникати призначення високотоксичних НПЗП;
- не застосовувати НПЗП амбулаторно (особливо за наявності в анамнезі пептичної виразки або після тривалого лікування їх глюкокортикоїдами або антикоагулянтами);
- щомісячно визначати рівні АлАТ і АсАТ упродовж першого року лікування НПЗП;
- при появі клінічних або лабораторних ознак ураження печінки варто негайно відмінити препарат;
- з обережністю підходити до призначення НПЗП за наявності супутніх захворювань, схильності до зловживання алкоголем тощо;
- мати на увазі, що при повторному призначенні препарату, що викликає гепатотоксичний ефект в анамнезі, ураження печінки часто розвивається швидше і має тяжкий перебіг;
- у разі перехресної гепатотоксичності різних НПЗП одного хімічного класу варто уникати їх застосування, якщо в анамнезі є вказівки на гепатотоксичність хоча б одного з них;
- лікар зобов'язаний проводити ретельний моніторинг гепатотоксичності та інших побічних ефектів застосування НПЗП, вивчати останні наукові дані з приводу цього питання і рекомендувати пацієнту найбільш безпечний з точки зору доказової медицини препарат.

Однак, незважаючи на те, що передбачити розвиток гепатотоксичного ефекту при призначенні НПЗП у кожному конкретному випадку важко, детальний аналіз анамнестичних даних, клінічної картини, результатів інструментальних методів дослідження, регулярний біохімічний контроль печінкових ферментів дозволяють за необхідності своєчасно вжити належних заходів.

Таким чином, глибоке розуміння генетичних і зовнішніх чинників, що лежать в основі індивідуальної сприйнятливості НПЗП, дає змогу знизити ймовірність виникнення ризиків, пов'язаних із застосуванням цих ЛЗ, та можливість проводити первинну профілактику токсичних уражень печінки.

Список літератури знаходиться в редакції. 35

Таблиця 3. Порівняльна характеристика гепатотоксичності деяких НПЗП (ВООЗ, 2008)							
НПЗП-індуковані	АСК, %	Метил-саліцилат, %	Ібупрофен, %	Диклофенак, %	Німесулід, %</th		

**О.Б. Яременко**, д.м.н., професор, **Л.Б. Петелицька**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

# IgG4-залежне захворювання – нова нозологічна одиниця в ревматології

**IgG4-залежне захворювання** – це імунозапальна патологія, що характеризується наявністю дифузної або вогнищової запальної інфільтрації уражених органів і тканин плазматичними клітинами з експресією Ig класу G4 і подальшим розвитком фіброзу відповідних органів, що у 60-70% випадків супроводжується підвищенням вмісту IgG4 в сироватці крові.

До недавнього часу ця нозологія була відома медичній науці під різними назвами (**IgG4-залежне системне захворювання**, **IgG4-залежне аутоімунне захворювання**, **мультифокальний фіброзклероз**, **IgG4-позитивний мультиорганний лімфопроліферативний синдром**, **системний IgG4-залежний плазматичний синдром**). І лише 2012 року на консенсусній конференції (Umeshara H. et al., 2012) було прийнято термін «**IgG4-залежне захворювання**».

**Номенклатура даної патології продовжує розвиватися, і майбутні відкриття в етіології та патофізіології цього захворювання можуть привести до зміни термінології.**

Уперше IgG4-залежне захворювання було описано Sarles et al. в 1961 р. як ураження підшлункової залози з гіпергаммаглобулінією. В 90-х роках запропоновано концепцію «аутоімунного панкреатиту», а в 2001 р. Hamano et al. виявили збільшення сироваткового рівня IgG4 у хворих на аутоімунний панкреатит (АІП), що привело до використання IgG4 як діагностичного маркера даного захворювання. Згодом Kamisawa et al. описали екстрапанкреатичні прояви у хворих на АІП, що підтверджувало системний характер захворювання.

Загалом IgG4-залежна хвороба є мультидисциплінарною проблемою, оскільки може дебютувати проявами псевдопухлинного чи інфільтративно-склерозивного ураження практично будь-якого органу. Однак по суті (за патогенезом, патогістологічними особливостями та змістом лікування) воно є системним ревматичним захворюванням, потребує диференційної діагностики з рядом ревматичних хвороб (гранулематоз Вегенера, синдром Чарджа-Страсса, хвороба і синдром Шегрена, системний червоний вовчак та ін.), і таких пацієнтів слід спостерігати ревматологу або, щонайменше, за його участі.

## Епідеміологія

Епідеміологія цієї патології недостатньо вивчена, проте за даними популяційних досліджень 38-62% хворих – представники чоловічої статі у віці понад 50 років. Національне дослідження АІП в Японії вказує на співвідношення чоловіків і жінок приблизно 2,8:1. Переважання чоловіків серед хворих на IgG4-залежне захворювання має важливе значення для проведення диференційної діагностики з хворобою/синдромом Шегрена (СШ) та первинним біліарним цирозом, де помітне переважання жінок. На IgG4-залежний аортит і запальну аневризму аорти хворіють переважно чоловіки віком 65-75 років. Про невелику поширеність і, відповідно, недостатньо вивчений патогенез, неналежно обґрунтовані лікувальні рекомендації свідчить включення IgG4-залежного захворювання до європейського переліку

орфанних хвороб (хвороб-«сиріт») – захворювань, які зустрічаються не частіше 1 випадка на 2000 населення (номер у списку – ORPNA284264).

## Етіологія

Етіопатогенез IgG4-залежного захворювання на теперішній час невідомий. Розглядаються як аутоімунна, так і алергічна теорії. Серед генетичних факторів, які асоціюються з розвитком даної патології, вказують на серотипи HLA DRB1\*0405 і DQB1\*0401. Існує гіпотеза про молекулярну мімікрію між Helicobacter pylori та клітинами ацинусів підшлункової залози (між плазміногензв'язувальним білком H. pylori та убіквітінпротеїнлігазою Е3 ацинарних клітин). Аутоімунні реакції та інфекційні агенти є потенційними тригерами IgG4-залежного захворювання.

## Патогенез і патоморфологія

Хоча у хворих на IgG4-залежне захворювання рівень IgG4 в сироватці крові може у 50 разів перевищувати верхню межу норми, його роль у патогенезі залишається неясною. IgG4 – це найменш численний субклас IgG, який становить лише 5% від загального IgG в сироватці крові здорових дорослих (норми його сироваткового рівня коливаються від 0,05 до 1,4 г/л). IgG4, на відміну від інших класів IgG, не активує комплемент і відіграє обмежену роль в імунній стимуляції. Синтез IgG4, як і IgE, регулюється Т-хелперами 2 типу. T2-хелперасоціовані цитокіні, такі як інтерлейкін-4 (ІЛ-4) та ІЛ-13, стимулюють синтез IgG4, а ІЛ-10, -12, -21 порушують баланс між IgG4 та IgE в бік зростання IgG4. Цей висновок узгоджується з теорією про те, що синтез IgG4 in vivo індукується переважно в умовах T2-хелперної домінуючої імунної реакції, що характеризується активацією регуляторних Т-лімфоцитів, які синтезують ІЛ-10. Вибіркову індукцію синтезу IgG4 називають модифікованою T2-хелперною відповіддю.

Гіпотезу про аутоімунну ланку в патогенезі IgG4-залежного захворювання підтверджує гіпергаммаглобулініемія та

наявність асоційованих аутоантитіл, наприклад, таких як антитіла до лактоферину, карбоангідрази II при аутоімунному панкреатиті, антинуклеарні антитіла при запальній IgG4-залежній аневризмі аорти. Хоча механізм, за допомогою якого В-клітини регулюють підвищення рівня Ig класу G4, досконално не визначений, недавні патогістологічні дослідження ураженої тканини показали, що CD4<sup>+</sup> Т-хелпери 2 типу і регуляторні Т-клітини відіграють важливу роль у надлишковій продукції IgG4 і розвитку фіброзу тканин.

На користь алергічної теорії патогенезу IgG4-залежного захворювання говорить зв'язок із T2-хелперомінущими реакціями, про що свідчить посилення експресії мРНК T2-хелперних цитокінів, таких як ІЛ-4, -5, -13, у хворих на IgG4-залежне захворювання. T2-хелперні цитокіні сприяють сполучнотканинній проліферації, впливаючи на макрофаги та мезенхімальні клітини. При IgG4-залежному захворюванні спостерігається інфільтрація органів регуляторними Т-клітинами та CD4<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup> Т-лімфоцитами, також спостерігається підвищена експресія запальних цитокінів – ІЛ-10 та трансформуючого фактора росту бета (ТФР-β). У свою чергу, ІЛ-10 стимулює В-клітинну продукцію IgG4, а ТФР-β стимулює фіброз. Масивна інфільтрація запальними клітинами ураженого органу призводить до його пухлиноподібного збільшення та розвитку органної дисфункції. Ушкодження епітелію може бути результатом запалення тканини та відкладання імунних комплексів.

На міжнародному симпозіумі з проблем IgG4-залежного захворювання в м. Бостоні (США) 2011 року було прийнято рекомендації з патогістологічної діагностики (Deshpande V. et al., 2012). Характерними патогістологічними особливостями IgG4-залежного захворювання визнано класичну морфологічну тріаду (лімфоплазмоцитарна інфільтрація, фіброз з розташуванням фібробластів від центру до периферії радіальними пучками, флегбіт з облітерацією просвіту судин) та додаткові прояви (флегбіт без облітерації



О.Б. Яременко

просвіту судини та еозинофільну інфільтрацію). Наявність нейтрофільної інфільтрації тканин, гранульом, нейтрофільні мікроабсцесів і вакуоліту з елементами некрозу виключає діагноз IgG4-залежного захворювання.

## Класифікація

Загальноприйнятої класифікації IgG4-залежного захворювання немає. Ця патологія включає такі нозологічні одиниці, як АІП, хвороба Мікуліча (ХМ), тиреоїдіт Рідела (ТР), псевдопухлина орбіти, мультифокальний фіброзклероз, запальна аневризма черевної аорти, хронічний склерозуючий аортит, простатит та ін. Перелік цих захворювань кожного року переглядається та доповнюється.

## Клінічна картина

IgG4-залежне захворювання може вражати практично будь-який орган, і його симптоми залежать від зачленення конкретного органу-мішені, часто у формі об'ємного утворення. Найчастіше до патологічного процесу залучаються підшлункова залоза, гепатобіліарний тракт, слинні залози, орбіта, лімфатичні вузли, заочеревинний простір, аорта, середостіння та щитоподібна залоза. Зазвичай захворювання має підгострий перебіг, і у більшості хворих відсутні конституційні симптоми. Іноді спостерігається безсимптомний перебіг з випадковим виявленням збільшення органу за даними інструментального обстеження. До 40% хворих з IgG4-залежним захворюванням мають алергічні прояви, такі як атопія, екзема, бронхіальна астма, хронічний синусит і еозинофілія. Важливою ознакою цього захворювання є позитивна клінічна відповідь на терапію ex juvantibus глюкокортикоїдами (ГК).

## Підшлункова залоза

Підшлункова залоза є органом, що найчастіше вражається у хворих на IgG4-залежне захворювання. За даними літератури АІП поділяється на типи 1 та 2. АІП 1 типу становить лише 2-6% усіх випадків цієї хвороби, і саме він розглядається як панкреатичний прояв

Таблиця 1. Диференційна діагностика АІП 1 та 2 типів (Okazaki K. et al., 2011)

Ознаки	АІП 1 типу (IgG4-залежне захворювання)	АІП 2 типу
Розповсюдженість	Азія > Європа, США	Європа > США > Азія
Вік дебюту	середній і старший	молодий
Стать	чоловіки > жінки	чоловіки = жінки
Больовий синдром	рідко	часто по типу гострого панкреатиту
Жовтяниця	часто	часто
Візуалізація підшлункової залози	дифузне збільшення підшлункової залози, наявність об'ємного утворення	дифузне збільшення підшлункової залози, наявність об'ємного утворення
Рівень сироваткового IgG	підвищений	нормальний
Рівень сироваткового IgG4	підвищений	нормальний
Асоційоване ураження інших органів	часто	ніколи
Виразковий коліт	рідко	часто
Відповідь на ГК	позитивна	позитивна
Рецидив	часто	рідко

Таблиця 2. Диференційний діагноз IgG4-залежного захворювання з СШ (за Moriyama M. et al., 2013)

Ознаки	Синдром Шегрена	IgG4-залежне захворювання
Пік маніфестації	40-50 років	60 років
Стать	чоловіки < жінки	чоловіки < жінки
Порушення секреції	помірне або виражене	відсутнє або незначне
Збільшення залоз	періодичне	стійке
Сіалографія	малюнок «дерев»	дефект паренхіми, без запущення проток
Інфільтрація IgG4 <sup>+</sup> плазматичними клітинами	-	+
Сироватковий IgG	часто підвищений	високий
Сироватковий IgG4	нормальний	високий
Комплмент сироватки крові	нормальний	часто низький
Анти SS-A/SS-B антитіла	високий рівень	рідко
Антинуклеарні антитіла	часто	рідко

IgG4-залежного захворювання. Характерними особливостями АІП 1 типу є такі прояви: наявність невираженого більового синдрому, як правило, без гострих нападів панкреатиту, випадкове виникнення механічної жовтяниці, збільшення рівня сироваткових гамма-глобулінів, IgG і/або IgG4, наявність атоантитіл, дифузне чи вогнищеве збільшення підшлункової залози або наявність перипанкреатичного капсулоподібного обідка за даними КТ та МРТ, нерегулярне звуження протоку підшлункової залози (панкреатит з елементами склерозу за даними ендоскопічної ретроградної холангіопанкреатографії), гістологічна картина – інфільтрація лімфоцитами та IgG4-позитивними плазматичними клітинами, фіброз і флебіт з облітерацією просвіту судин; наявність у третини хворих екстрапанкреатичних проявів (склерозуючий холангіт, склерозуючий холецистит, склерозуючий сіалоаденіт, інтерстиційний нефрит, хронічний тиреоїдит та ін.), відповідь на терапію ГК. Як правило, АІП 1 типу зустрічається у чоловіків середнього та старшого віку. Диференційна діагностика АІП 1 та 2 типів наведена в таблиці 1.

Зважаючи на вік хворих, переважання чоловіків, наявність безболісної жовтяниці та об'ємне утворення підшлункової залози, важливо диференціювати АІП 1 типу з раком підшлункової залози. У ретроспективному дослідження Інституту Джона Хопкінса було відзначено, що у 2,5% хворих, які перенесли панкреатодоценектомію у зв'язку з раком підшлункової залози, гістологічно було діагностовано АІП 1 типу.

#### Щитоподібна залоза

З 2010 р. ТР відносять до проявів IgG4-залежного захворювання. На відміну від інших клінічних маніфестацій даного захворювання ТР зустрічається переважно у жінок. Характерними клінічними проявами ТР є наявність симптомів компресії (задишка, дисфагія, осиплість голосу, афонія) та можливого ураження інших органів (медіастинальний фіброз, ретроперitoneальний фіброз, холангіт, панкреатит тощо). Часто до патологічного процесу зачуваються також параселітоподібні залози з розвитком симптомів гіппопаратиреозу. За даними відкритої біопсії у хворих на ТР виявляють дифузний або вогнищевий фіброз щитоподібної залози, який зазвичай виходить за межі капсули, руйнування фолікулярної архітектури, флебіт з облітерацією просвіту судин, змішану інфільтрацію лімфоцитами, еозинофілами і IgG4-позитивними плазматичними клітинами. Серед лабораторних ознак необхідно відмітити підвищення рівня IgG4 в сироватці крові та наявність у 2/3 хворих антитиреоїдних АТ.

ТР потрібно диференціювати клінічно та гістологічно від злюкісних новоутворень, особливо анапластичного раку, лімфоми і саркоми щитоподібної залози.

#### Слинні та слізні залози

Хвороба Мікуліча (ХМ) відома людству ще з 1892 р., проте лише 2004 р.

японський вчений М. Yamamoto описав зв'язок даного захворювання з підвищеним рівнем сироваткового IgG4. Характерною клінічною ознакою ХМ є безболісне дифузне симетричне або асиметричне збільшення слізних і слинних залоз з нормальню або незначно порушеною секрецією. Японським товариством з вивчення СШ в 2008 р. було запропоновано такі діагностичні критерії ХМ (Masaki Y. et al., 2010):

- симетричний набряк припайні двох пар слізної, привушної або підщелепної залоз протягом не менше 3 міс,
- i
- підвищений сироватковий рівень IgG4 ( $>135 \text{ mg/dl}$ ),
- або
- наявність гістопатологічних ознак, включаючи лімфоцитарну і IgG4<sup>+</sup> плазматичну інфільтрацію (співвідношення IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> плазматичних клітин  $>50\%$ ) з типовим фіброзом тканини.

Для ревматолога важливим є проведення диференційної діагностики між ХМ та СШ. ХМ має ряд відмінностей від класичного СШ, що полягають у наступному: 1) різниці гендерного розподілу (ХМ виникає з однаковою частотою як у чоловіків, так і у жінок, тоді як СШ – в основному у жінок); 2) стійкому збільшенні слізних і слинних залоз; 3) нормальній секреції або незначному порушенні секреції залоз; 4) позитивній відповіді на лікування ГК; 5) гіпергаммаглобулінемії за рахунок IgG4, підвищенні IgE і низькій частоті виявлення антинуклеарних, анти-SS-A і SS-B антитіл та ревматоїдного фактора в сироватці крові; 6) частому поєднанні з розвитком АІП 1 типу; 7) формування декількох гермінативних центрів у залозистій тканині (гермінативний центр – зона лімфоїдної тканини, в якій відбувається антигенна активізація, проліферерація та диференціація зрілих В-клітин). СШ характеризується передидуктальною лімфоцитарною інфільтрацією з атрофією або значним руйнуванням ацинусів (малюнок «дерева» за даними сіалографії), а при ХМ виявляється позаперидуктальна лімфоцитарна інфільтрація з гіперпластичними гермінативними центрами, помірне руйнування ацинусів без ураження проток (табл. 2). У хворих на СШ, на відміну від ХМ, ніколи не виникає ізольоване ураження піднижнощелепної слинної залози.

Для вирішення практичних завдань диференційної діагностики ХМ, як прояву IgG4-залежного захворювання, та СШ за клініко-лабораторними даними (без застосування біопсії) лікарю-ревматологу може бути корисною інформація про порівняльну частоту основних клінічних ознак і лабораторних відхилень, отримана у 64 хворих з IgG4-залежним захворюванням, включаючи ХМ, та 31 хворого з СШ (табл. 3).

Крім СШ, диференційний діагноз ХМ проводять з саркоїдозом, хворобою Каслмана (масивна гіперплазія лімфатичних вузлів середостіння та/або іншої локалізації), гранулематозом Вегенера, лімфомами, раком та ін.

**Таблиця 3. Порівняльна частота клінічних і лабораторних змін у хворих із СШ та IgG4-залежним захворюванням, включаючи ХМ (Masaki Y. et al., 2009)**

Ознаки	Синдром Шегrena, %	IgG4-залежне захворювання, %	p
Синдром сухого ока	93,5	32,8	<0,001
Сухість у роті	87,1	37,5	<0,001
Артралгії	48,4	15,6	0,001
Алергічний риніт	6,5	40,6	0,001
Інтерстиційна пневмонія	32,3	9,4	<0,01
Інтерстиційний нефрит	6,5	17,2	н.д.
Аутоімунний панкреатит	0	17,2	<0,05
Сироватковий IgG (мг/дл)	2473	2960	<0,05
Сироватковий IgG4 (мг/дл)	24	698	<0,001
Сироватковий IgA (мг/дл)	390	195	<0,001
Сироватковий IgE (МО/мл)	15,3	307	0,005
Зниження CH50	48,4	57,8	н.д.
Анти SS-A/SS-B антитіла	100	1,6/0	<0,001
Антінуклеарні антитіла	90,3	23,4	<0,01
Ревматоїдний фактор	87,1	26,6	<0,01

#### Орбіти

М'які тканини орбіти, як правило, зачуються до патологічного процесу і можуть бути першим проявом IgG4-залежного захворювання. В типових випадках з'являється односторонній або двосторонній безболісний набряк повік та екзофтальм без впливу на гостроту зору або симптоми сухості. При ураженні м'язів очного яблука можливе виникнення поширення їх функції, а при компресії очного нерва – зорові розлади (рис. 1). На відміну від гранулематозу Вегенера, руйнування прилеглої кістки не є характерною ознакою IgG4-залежного захворювання. Гістологічно при ураженні орбіт спостерігаються класичні прояви IgG4-залежного захворювання, але зрідка виникає фіброз з розташуванням фібробластів від центру до периферії радіальними пучками.

#### Легені

Ураження дихальної системи виникає у 14–50% хворих на IgG4-залежне захворювання і може бути ізольованим проявом або поєднуватися з зачлененням інших органів. У половини хворих ураження легень має симптоматичний перебіг (кашель, задишка, біль у грудній клітці). Захворювання супроводжується підвищеним рівнем IgG4 в сироватці крові, виникненням вогнищ, які добре виявляються МРТ з контрастуванням чи позитрон-емісійною томографією (ПЕТ), і позитивною реакцією на терапію ГК. Спектр клінічних проявів включає псевдодопухлину, інтерстиційну пневмонію, медіастинальну лімфаденопатію, медіастинальний фіброз, стеноз дихальних шляхів та плевріт. Усі клінічні прояви IgG4-залежного захворювання неспецифічні, що створює значні труднощі в проведенні диференційного діагнозу з ідіопатичною інтерстиційною пневмонією, інтерстиційним фіброзом, саркоїдозом, раком легень та системними захворюваннями сполучної тканини. В уражених тканинах виявляють характерну лімфоплазмоцитарну інфільтрацію з IgG4-позитивними плазмоцитами. У легенях частіше, ніж в інших органах, зустрічається облітеруючий артеріт.

#### Ретроперитонеальний фіброз та ураження великих судин

Ретроперитонеальний фіброз (РПФ) – хронічне запальне захворювання з вираженим фіброзом тканин заочеревинного простору. РПФ здебільшого виникає у чоловіків середнього віку та асоціюється з палінням. Клінічно у хворих з двобічним масивним розростанням щільної волокнистої сполучної тканини в ретроперитонеальній клітковині виникає двостороння обструкція сечоводів з розвитком більового синдрому і анурії. За даними літератури, у деяких хворих з РПФ діагностовано підвищений рівень IgG4, а патогістологічні зміни аналогічні змінам при АІП 1 типу. На ранніх стадіях у хворих з РПФ переважає запальна інфільтрація лімфоцитами, а в більш пізному періоді – фіброз.

IgG4-залежний аортит зазвичай має безсимптомний перебіг і може дебютувати розривом аневризми аорти. У 40% хворих із запальною аневризмою черевної аорти виявляються підвищення IgG4 в сироватці крові, інфільтрація IgG4-позитивними плазмоцитами, облітеруючий фіброз і позитивна відповідь на ГК-терапію. Характерною ознакою IgG4-залежного аортиту, за даними контрастної КТ, є кругове потовщення артеріальної стінки, що зумовлено запаленням та склерозом адвенції. Рідше зустрічається наявність бляшкоподібних змін та периваскулярних уражень. У хворих на IgG4-залежне захворювання можливе ураження грудного та черевного відділів аорти, а також її головних гілок.

#### Лімфатичні вузли

Лімфаденопатія спостерігається у 80% хворих з АІП і є загальним симптомом IgG4-залежного захворювання. Як правило, до патологічного процесу зачленяються кілька груп лімфатичних вузлів (найбільш часто – лімфатичні вузли середостіння, внутрішньочеревні і пахові). У хворих з генералізованою лімфаденопатією необхідно виключити лімфому, саркоїдоз, хворобу Каслмана або метастатичне ураження. Лімфатичні вузли, як правило, невеликі, безболісні, конституційні симптоми (лихоманка і втрата ваги) відсутні, а рівень лактатдегідрогенази нормальний або мінімально підвищений.

Для IgG4-залежної лімфаденопатії характерні такі гістологічні зміни: багатоцентрове ураження, подібне до хвороби Каслмана, реактивна фолікулярна гіперплазія, інтерфолікулярний плазмоцитоз і імуноblastоз, прогресивне перетворення гермінативного центру та запальна псевдодопухлина. Сироваткові рівні IgG4, IgE та еозинофілі в периферичній крові підвищені у 87, 92 і 53% хворих з гістологічними критеріями IgG4-залежної лімфаденопатії.

#### Нирки

Найбільш поширеним ураженням нирок при IgG4-АЗ є тубулointерстиційний

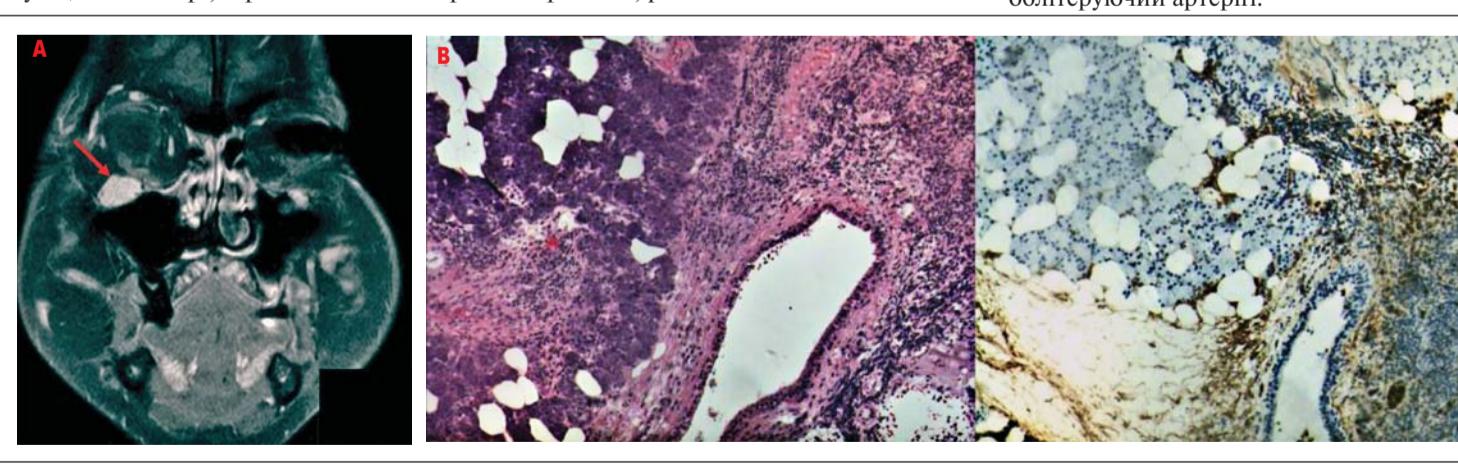


Рис. 1. Ураження орбіт, очного нерва та слинних залоз при IgG4-залежному захворюванні (Pieringer H. et al., 2014)

А – контрастне T1-зважене МРТ-зображення голови з масивним ушільненням інфраорбітального нерва (червона стрілка). Б – патогістологічне дослідження біоптату слинної залози з ознаками вираженої лімфоплазмоцитарної інфільтрації і фіброзу (ліворуч) та щільної інфільтрації IgG4-продукуючими плазматичними клітинами (праворуч).

Продовження на стор. 58.

**О.Б. Яременко, д.м.н., професор, Л.Б. Петелицька,**  
Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

## IgG4-залежне захворювання — нова нозологічна одиниця в ревматології

Продовження. Початок на стор. 56.

нефрит. Значна кількість IgG4-позитивних клітин, специфічний фіброз, підвищений рівень IgG4 (часто, але не завжди) та відповідь на лікування ГК — характерні риси даного захворювання. Відмінними рисами тубулointерстиційного нефриту у хворих на IgG4-залежне захворювання є наявність екстаренальних проявів (сіалоаденіт, панкреатит, ліфаденопатія) та висока частота гіпокомплементемії. Іншим нефрологічним проявом IgG4-A3 є мембранозний гломерулонефрит.

Kawano M. et al. (2011) запропонували такі діагностичні критерії для IgG4-залежних захворювань нирок:

1. Ураження нирок, що проявляється змінами сечі або маркера(-ів) зниження функції нирок або підвищеним рівнем IgG, гіпокомплементемією або підвищеним рівнем IgE у сироватці крові.

2. Аномальні рентгенологічні зміни в нирках (за даними контрастної КТ): округлі ураження низької щільноти в кортиkalному шарі нирок, дифузне збільшення нирок, гіповаскулярні солітарні маси в нирках, гіпертрофічне ураження стінки ниркової миски.

3. Підвищений рівень IgG4 сироватки ( $>135 \text{ mg/dl}$ ).

4. При гістологічному дослідженні в нирках: щільні лімфоплазмоцитарні інфільтрати з IgG4-позитивних плазматичних клітин  $>10$  в полі зору та/або співвідношення IgG4 $^+$ /IgG $^+$  клітин  $>40\%$ , характерний фіброз, оточений лімфоцитами та/або плазматичними клітинами.

5. При гістологічному дослідженні екстаренальних ушкоджень: щільні лімфоплазмоцитарні інфільтрати з IgG4-позитивних плазматичних клітин  $>10$  в полі зору та/або співвідношення IgG4 $^+$ /IgG $^+$  клітин  $>40\%$ .

### Інші прояви

Залучення нервової системи — дуже рідкісне явище, найчастіше уражаетя гіпофіз (гіпопітутаризм, нещукровий діабет та локальні об'ємні утворення) і периферичні нерви. Особливістю ураження периферичної нервової системи є відсутність неврологічної симптоматики, що пояснюється інфільтрацією епіневрію при цілісності нервового пучка (периневральне захворювання). У хворих на IgG4-залежне захворювання можливий розвиток кісткових деструктивних змін у придаткових пазухах носа і порожнинах вуха, а також ураження шкіри еритематозними бляшками або підшкірними вузликами, які мають тенденцію до локалізації на обличчі або голові і супроводжуються виникненням свербежу (шкірна псевдоліфома). IgG4-асоційований мастит може проявлятися у вигляді одного або декількох безболісних утворень в одній або обох молочних залозах, з або без ознак системного процесу. У чоловіків IgG4-залежне захворювання може бути причиною простатиту, орхіту, а також паратестикулярної псевдопухлини. Ще однією ознакою даного захворювання є ураження перикарда, яке проявляється симптомами констриктивного перикардиту.

### Лабораторні дані

Зміни маркерів запального процесу, таких як ШОЕ і С-реактивний білок, не є характерними для даного захворювання і не корелюють з його активністю. Анти-нуклеарні антитіла, а також антитіла до SS-A та SS-B негативні в більшості

хворих на IgG4-залежне захворювання, але часто виявляють низькі рівні комплементу (C3 і C4) і поліклональну гіпергаммаглобулінемію. Підвищенні сироваткові рівні IgE присутні щонайменше в одній третині хворих. Рівень IgG4 підвищений у значної частині хворих з даною патологією, проте у близько 30% пацієнтів він може залишатися в межах норми. Слід підкреслити, що IgG4 не може використовуватися як єдиний критерій для діагностики IgG4-залежного захворювання, оскільки підвищений рівень IgG4 виявляється у 5% здорових людей, 10% хворих на золякіні пухлини панкреатобіліарної системи та у незначної частині пацієнтів з іншими захворюваннями (системні васкуліти, цироз, бронхосекстатична хвороба тощо). За узагальненими даними, чутливість IgG4 для виявлення хворих на IgG4-залежне захворювання становить 68–95%, а специфічність — 80–99%. За даними монокентрового дослідження Wallace Z. et al. (2014), новим перспективним біомаркером для діагностики IgG4-залежного захворювання є визначення рівня циркулюючих плазмобластів у крові (збільшення рівня циркулюючих плазмобластів виявляється навіть у хворих з нормальним рівнем IgG4, а їх рівень корелює з активністю захворювання).

### Інструментальне дослідження

Основним методом інструментального обстеження хворих на IgG4-залежне захворювання є КТ та МРТ, які можуть використовуватися для оцінки розповсюдження процесу та контролю за перебігом захворювання, проте часто не дають зможи відрізнити IgG4-залежне захворювання від золякінів новоутворень. Для виявлення патології шлунково-кишкового тракту використовують ендоскопічні методи, включаючи ендоскопічну ретроградну холангіопанкреатографію. Спірним залишається питання використання ПЕТ для діагностики даного захворювання, хоча здатність цього методу візуалізувати вогнища з активним метаболізмом може бути корисною для диференційної діагностики фіброзно-рубцевих і запальних змін різної локалізації.

### Діагностика

Для діагностики IgG4-залежного захворювання використовують діагностичні критерії, які базуються на клінічних, імунологічних та гістопатологічних особливостях, або орган-специфічні критерії для окремих проявів IgG4-залежного захворювання (АІП, ХМ, IgG4-залежне захворювання нирок тощо) (Umeshara H. et al., 2012):

1. Клінічні — дифузний або вогнищевий набряк чи пухлиноподібне утворення в одному або більше органах;

і

2. Лабораторний — підвищений рівень IgG4  $>135 \text{ mg/dl}$  ( $1,35 \text{ g/l}$ );

або

3. Гістологічні:

А. Лімфоцитарна і плазмоклітинна інфільтрація з типовим фіброзом тканини;

В. Інфільтрація IgG4 $^+$  плазматичними клітинами: співвідношення IgG4 $^+$  клітин/IgG $^+$  клітин  $>40\%$  або  $>10 \text{ IgG4}^+$  плазматичних клітин у полі зору.

За наявності всіх трьох критеріїв діагноз IgG4-залежного захворювання вважається визначеним. Діагноз є вірогідним, якщо у хвого присутні 1 та 3 критерії, але рівень IgG4 в сироватці крові  $<135 \text{ mg/dl}$ . Відсутність або діагностична невизначеність гістологічних даних за наявності критеріїв 1 та 2 свідчить про

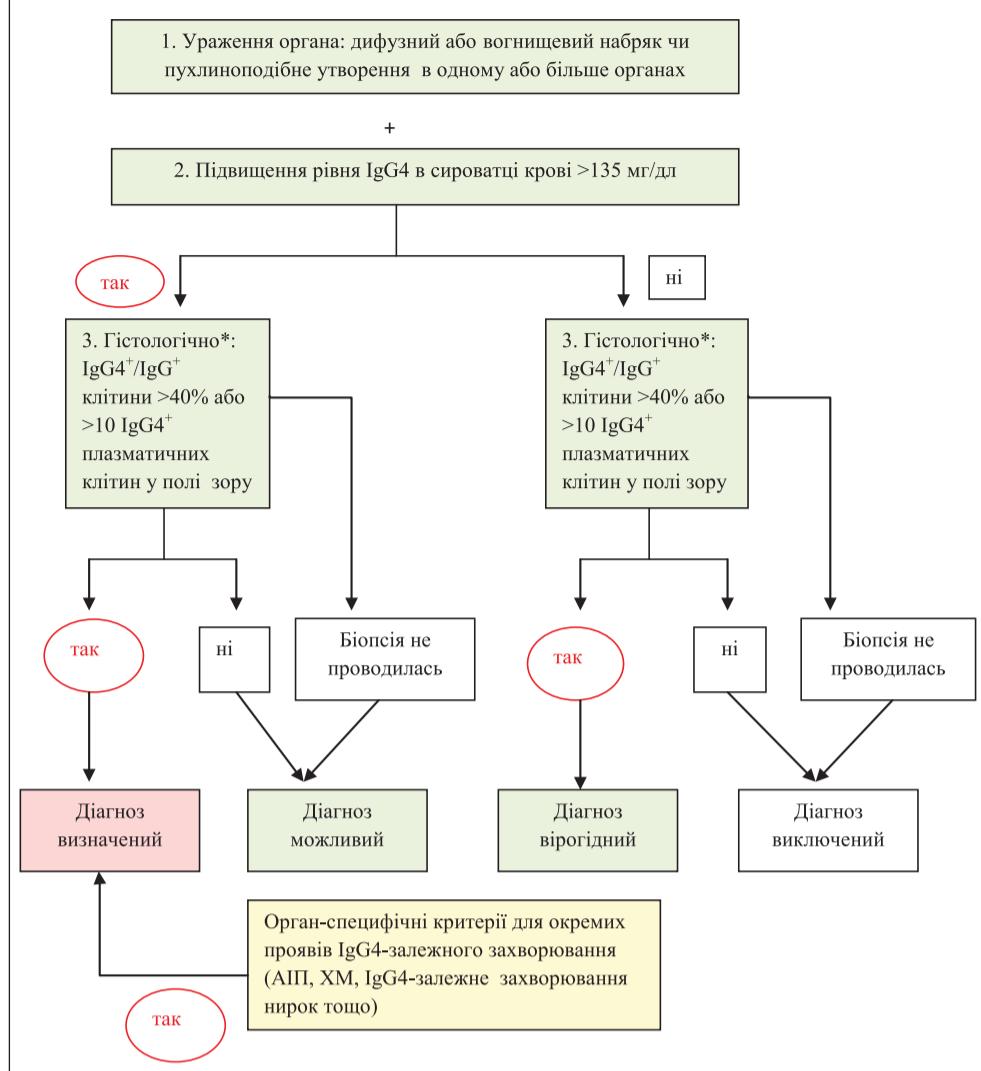


Рис. 2. Алгоритм діагностики IgG4-залежного захворювання

\* Лімфоцитарна і плазмоклітинна інфільтрація з типовим фіброзом тканини

Таблиця 4. Рекомендації щодо діагностики IgG4-залежного захворювання

Клінічні ознаки, які з високою ймовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання	Клінічні ознаки, які з імовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання
1. Симетричний набряк спізної, привушної, підщелепної залоз	1. Односторонній набряк привушної або підщелепної залози
2. Аутоімунний панкреатит	2. Псевдопухлина орбіти
3. Запальна псевдопухлина	3. Склерозивний холангіт
4. Ретроперитонеальний фіброз	4. Простатит
5. Підохра на хворобу Каслмана	5. Гіпертрофічний пахіменінгіт
	6. Інтерстиційна пневмонія
	7. Інтерстиційний нефрит
	8. Тиреоїд/гіпофункція щитоподібної залози
	9. Гіпофізит
	10. Запальна аневризма
Лабораторні дані, які з високою ймовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання	Лабораторні дані, які з імовірністю свідчать про IgG4-залежне захворювання
1. Підвищення рівня IgG4 в сироватці крові більш ніж $1,35 \text{ g/l}$	1. Гіпергаммаглобулінемія невідомого походження
2. Співвідношення IgG4 $^+$ /IgG $^+$ позитивних клітин $>40\%$	2. Гіпокомплементемія або наявність імунних комплексів
	3. Збільшення IgE або еозинофілія
	4. Пухлиноподібне ураження або збільшення лімфатичних вузлів, виявлені на ПЕТ

можливий діагноз IgG4-залежного захворювання (рис. 2).

Діагностика даного захворювання та-кож вимагає виключення наявності золякінів пухлин і схожих нозологій (на-приклад, синдром чи хвороба Шегрена, первинний склерозивний холангіт, хвороба Каслмана, вторинний фіброз заочеревинного простору, гранулематоз Вегенера, саркоїдоз, синдром Чарджа-Стресса).

У 2012 р. було оприлюднено японські рекомендації щодо діагностики даної патології (Umeshara H. et al., 2012), де наводяться клінічні та лабораторні ознаки, які дають підстави запідохрати IgG4-з-алежне захворювання (табл. 4).

### Лікування

Не було проведено жодного рандомі-зованого контролюваного дослідження (РКД) для вивчення лікування IgG4-з-алежного захворювання. Лікування даної групи захворювань базується на результа-тах серії клінічних випадків, монокентрових дослідженнях або ретроспектив-них багатоцентрових аналізах. Най-більш детально вивчено лікування АІП 1 типу. В літературі описано випадки спонтанної ремісії АІП 1 типу. Більшість хворих мають швидку, але зазвичай не стійку відповідь на ГК. Ризик

загострення захворювання підвищується з часом (рецидиви виникають у 32% хворих протягом 6 міс, у 56% протягом 1 року і 92% протягом 3 років лікування ГК). Відповідь на терапію ГК найбільш виражена у хворих з переважанням за-пального компоненту порівняно з тими, у кого переважаючим є фіброз. Зазвичай застосовують стартову дозу ГК  $40 \text{ mg/dobu}$  по преднізолону ( $0,6 \text{ mg/kg}$ ) з поступовим зниженням дози через 2-4 тижні від початку терапії до підтримуючої дози  $5 \text{ mg/dobu}$  через 3-6 міс. Підтримуючу дозу ГК застосовують протягом 1-3 років. Хворим з рецидивним або ре-зистентним перебігом хвороби, а також для можливості відміні ГК рекомендується застосування цитостатичних пре-паратів (азатіоприну, мофетилу мікофе-нолату і метотрексату), хоча немає жодного РКД, яке підтверджувало б їх ко-ристь при цьому захворюванні. Наявні дані про ефективність застосування імунообіологічної терапії у хворих з ре-цидивним перебігом IgG4-з-алежного захворювання, а саме ритуксимабу (ін-гібітор CD20 $^+$  В-лімфоцитів) та бортезомібу (ін-гібітор протеасом з цитоток-сичністю до плазматичних клітин).

І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна більниця «Феофанія» ГУД, г. Київ

# Гиперурикемія, подагра і артеріальна гіпертензія: просте совпадення чи закономірне сочтання?

**Гіпотеза** о том, что мочевая кислота является возможным медиатором многих заболеваний человека, в частности подагры, не является новой. Она базируется на наблюдениях за пациентами с подагрой и их близкими родственниками, проведенными F.A. Mahomed еще в 1879 году. 150 лет назад он высказал мнение о том, что повышенный уровень мочевой кислоты ассоциируется с повышением артериального давления. Вскоре после этого A. Haig предположил, что через повышенный уровень мочевой кислоты опосредуются такие заболевания, как хроническая болезнь почек, гипертензия, диабет и ревматизм. Он же рекомендовал диету с низким содержанием пуринов для профилактики артериальной гипертензии (АГ) и сердечно-сосудистых заболеваний. Приблизительно в это же время французский академик H. Huchard при гистологическом исследовании у лиц, страдавших АГ, выявил почечный артериолосклероз, который наблюдался преимущественно в трех группах больных: при подагре, при чрезмерном употреблении в пищу жирного мяса и при свинцовом отравлении – все это имело связь с гиперурикемией. В последние десятилетия экспериментальные модели и новые эпидемиологические данные подтверждают взаимосвязь уровня мочевой кислоты и гипертензии, что повышает значимость урикоснижающей терапии и выдвигает ее на позиции превентивной медицины.

Так, данные исследования Bogalusa Heart Study (исследование сердечно-сосудистых факторов риска, выявляемых в детстве) позволили изучить предсказуемость развития АГ у взрослых в зависимости от уровня мочевой кислоты в детском возрасте. Сделано предположение, что раннее повышение уровня мочевой кислоты может играть ключевую роль в развитии АГ.

В исследовании Kaiser Permanente Multiphasic Health Checkup cohort in Northern California, включавшем 1031 пациента с эссенциальной гипертензией и 1031 – с нормальным артериальным давлением (АД) (группа контроля), также обнаружена тесная взаимосвязь уровня мочевой кислоты с риском развития АГ.

В 12-летнем исследовании Olivetti Heart Study (принимали участие 619 мужчин) выявлена ассоциация между уровнем мочевой кислоты и возрастом, САД, ДАД, индексом массы тела (ИМТ), уровнем общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ). При проведении многофакторного анализа с поправкой на возраст, ИМТ, уровень ОХ и ТГ выявлена корреляция между уровнем мочевой кислоты и развитием АГ (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,07-1,39; p=0,011).

Сходные данные были получены и в исследовании Y. Taniguchi с соавт. В анализ было включено 6356 жителей Японии мужского пола в возрасте 35-60 лет с САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. За период 61 716 человеко-лет было зарегистрировано 639 случаев развития АГ. После исключения традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний уровень мочевой кислоты оказался тесно связанным с повышенным риском развития АГ.

Экспериментальные модели на животных позволили определить патогенетическую роль мочевой кислоты в развитии гипертензии. У людей и больших обезьян отсутствует фермент уратоксидаза

(уриказа), присутствующий у других млекопитающих. В экспериментальных моделях грызунов с генетически детерминированным отсутствием гена уриказы у животных развивается быстрое отложение кристаллов мочевой кислоты в почечных канальцах, развитие почечной недостаточности и смерть в течение 4-5 нед. Эксперименты с использованием фармакологических ингибиторов уриказы демонстрируют более низкие показатели урикемии. Повышение сывороточного уровня мочевой кислоты быстро приводит к повышению САД и ДАД пропорционально уровню мочевой кислоты. Хотя эти эффекты могут быть смягчены при применении ингибиторов ксантинооксидаз и/или урикузуретиков.

Патогенетическая связь гиперурикемии и АГ продемонстрирована в ряде экспериментальных работ на животных. Так, R.J. Johnson и соавт. показали *in vivo*, что умеренное повышение уровня мочевой кислоты может приводить к гломерулотубулярным повреждениям, способствующим активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению АД. При этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения гиперурикемии. В эксперименте на крысах T. Nakagawa и соавт. выявили четкую связь между мягкой гиперурикемией и гипертрофией почечных клубочков через активацию РААС. При увеличении уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл САД повышалось на 30 мм рт. ст. и развивалась гипертрофия гломерулотубулярного клубочка.

На начальных стадиях АГ является обратимым процессом при условии адекватного снижения уровня мочевой кислоты, однако при длительной гиперурикемии развивается необратимая натрийчувствительная АГ. Доказано, что изолированная гиперурикемия приводит к возникновению АГ, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и активацией

РААС, со временем переходящей в рено-зависимую (нефрогенную) в связи с развитием артериолосклеротического повреждения сосудов. Однако назначение в начале опыта ингибиторов ксантинооксидаз (аллопуринол) или урикузуретиков (бензбромарон) вместе с оксониевой кислотой либо отмена ингибитора уриказы приводили к нормализации АД и препятствовали развитию структурных изменений в почках.

Ранняя АГ опосредуется повышением почечной продукции ренина и уменьшением плазменного уровня NO, что приводит к вазоконстрикции. Позднее АГ становится необратимой из-за измененной сосудистой архитектоники. Мочевая кислота поступает в гладкомышечные клетки сосудов через URAT1 каналы, вызывая активацию киназ, ядерных транскрипционных факторов, циклооксигеназы-2, продукцию ростовых факторов (например, тромбоцитарного фактора роста) и воспалительных белков (С-реактивного белка, моноцитарного хемоаттрактанта-1). В результате такой аутокринной стимуляции происходит пролиферация гладкомышечных клеток, утолщение сосудистой стенки, потеря сосудистой эластичности, также изменяется натрийурез, как результат развивается натрийзависимая АГ. При стойкой гиперурикемии увеличивается реабсорбция ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронтов, вследствие чего увеличивается объем циркулирующей крови, повышается чувствительность гладкомышечных клеток артериол к воздействию прессорных гормонов (ангиотензин II, катехоламины) и развивается АГ. Экспериментальные модели и клинические данные указывают, что в случае стойкой гиперурикемии существует период обратимой гипертензии на ранних стадиях процесса при условии ранней компенсации гиперурикемии (рис. 1).

В экспериментальных моделях повреждений почки в пяти из шести нефрэктомий, циклоспориновой нефропатии и ангиотензин II-опосредованной нефропатии фармакологически индуцированная гиперурикемия ускоряет развитие гломерулосклероза и усугубляет рост сывороточного креатинина. В этих моделях прогрессирующее повреждение почек может быть аннулировано применением ингибиторов ксантинооксидазы, профилактирующей гиперурикемию. Механизм повреждения почек в этих моделях, как и при гипертензии, связан с изменением сосудистой эластичности и архитектоники, что усиливает сосудистую гипоксию. Если эти механизмы найдут подтверждение у людей, то появится возможность уменьшать прогрессию хронического повреждения почек и



І.Ю. Головач

почечной недостаточности путем снижения сывороточной концентрации мочевой кислоты.

Причины развития гиперурикемии разнообразны. Повышение уровня мочевой кислоты может быть результатом снижения функции почек; хронические заболевания почек сопровождаются повышенной сывороточной концентрацией мочевой кислоты. Генетический полиморфизм анионных транспортеров, например, таких как URAT-1 (Uric Acid Anion Transporter 1 – анионный транспортер мочевой кислоты 1) и SLC2A9 (Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 9), что кодируется GLUT9, могут обуславливать гиперурикемию путем снижения ее клиренса проксимальными канальцами. Как было недавно установлено, SLC2A9, кроме глюкозы, может транспортировать мочевую кислоту, а генетические варианты данного транспортера были связаны с повышенным риском развития гиперурикемии, подагры и болезни Альцгеймера. Приблизительно 15% мочевой кислоты выводится через желудочно-кишечный тракт, следовательно, заболевания кишечника также могут способствовать повышению сывороточной концентрации мочевой кислоты. Частое употребление жирных сортов мяса, морепродуктов и алкоголя повышают уровень мочевой кислоты; также ожирение в 3 раза повышает риск гиперурикемии. Многочисленные лекарственные средства, включая петлевые и тиазидные диуретики, также способны изменять и нарушать почечный клиренс мочевой кислоты.

Уровень мочевой кислоты значительно коррелирует с употреблением подсластителей. Употребление подсластителей, в частности в США, драматически увеличилось в последнее время, начиная с использования кукурузного сиропа в начале 70-х годов прошлого века. Сегодня доказано, что фруктоза быстро увеличивает уровень мочевой кислоты через активацию фруктокиназного пути в гепатоцитах. Фруктокиназа потребляет АТФ, что проводит к увеличению внутриклеточного содержания пуринов вследствие снижения их утилизации в ксантинооксидазном метаболическом цикле, который также является энергоемким процессом (рис. 2). Назначение большого количества фруктозы крысам (60% от их потребления калорий) в результате приводило

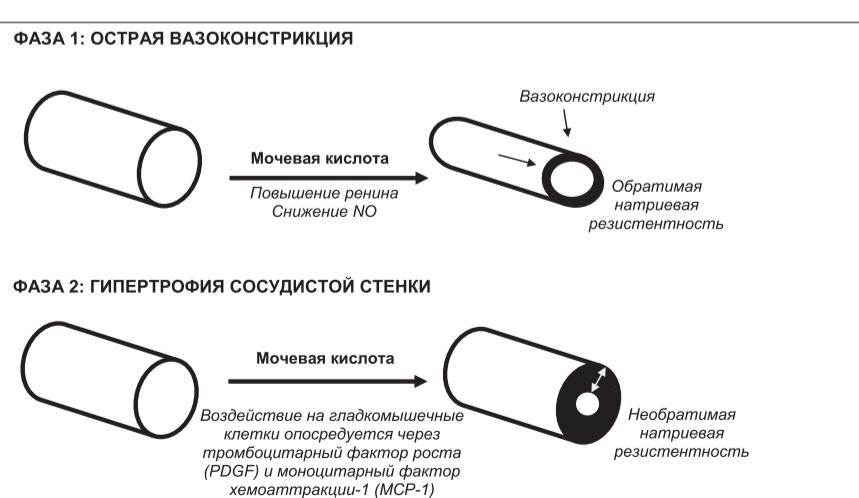


Рис. 1. Експериментальні дані підтверджують, що гіперурикемія приводить до гіпертензії двумя путями (адаптовано нами по D.L. Feig, 2014)

Продовження на стр. 60.

**І.Ю. Головач, д.м.н., професор, клінічна больниця «Феофанія» ГУД, г. Київ**

## Гіперурикемія, подагра і артеріальна гіpertензія: простое совпадение или закономерное сочетание?

Продовження. Начало на стр. 59.

к гіперурикемії, артеріальній гіpertензії з розвитком прегломерулярної артеріопатії.

Клініческі исследований демонстрирують, что одноразове чрезмерне употребление фруктозы приводит к острому підвищенню рівня мочової кислоти, а хроничне питання фруктози обумовлює стойке підвищення концентрації мочової кислоти та підвищення артеріального тиску. В недавньому исследовании K.S. Bobridge та соавт. у 814 добровольців Західної Австралії прием фруктози достовірно асоціувалася з сывороточною концентрацією мочової кислоти та САД. На сучасний день вважається, что преобладання в питанні подсладжених продуктів та газированних подсладжених напітків в величині ступені обумовлюють гіперурикемію, а в свою очірь таке підвищення рівня мочової кислоти являється діетобутовленним – слідствім нерационального питання.

Подводячи ітог механізмам розвитку АГ при гіперурикемії, исследователи предлашують слідующий гипотетичний путь (рис. 3). Чрезмерне питання фруктози та богатої пуринами мясної пищи, а також вплив низких доз свинця може привести до хроничної гіперурикемії. Матери з високим рівнем мочової кислоти, являючись результатом нерационального питання або захворювань, таких як существоувавши раніше гіpertензія, ожирення або прееклампсія, можуть передавати мочеву кислоту плоду через плаценту, що в конечному итогі може спосібствовать внутрішній задержці розвиття плода та народженню ребенка з низким количеством нефронтів. Підвищення рівня мочової кислоти обумовлює також генетичні та средові фактори. Хронична гіперурикемія стимулює РААС та підвищує рівень ендотеліальної окисні азоту, що сприяє почечній вазоконстрикції та, можливо, транзиторному підвищенню АД. Стойка почечна вазоконстрикція та стойка гіперурикемія сприяють

артеріосклерозу та розвитку натрій-чувствительної гіpertензії, даже якщо впоследствії гіперурикемія коректується.

Одною з проблем в визначені тогого, чи слід вважати мочеву кислоту саму по собі сердечно-сосудистим фактором риска, є те, що гіперурикемія часто пов'язана з установленими сердечно-сосудистими факторами риска.

Так, рівень мочової кислоти вище во многих группах пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, например женщин в постменопаузе, чернокожих и у людей с АГ, метаболическим синдромом или почечной недостаточностью.

Сердечно-сосудистые заболевания и факторы риска, связанные с повышенным уровнем мочевой кислоты следующие:

- Гіpertензія та прегіpertензія.
- Поражені почки (в тому числі зниження швидкості клубочкової фільтрації та мікроальбумінурия).
- Метаболіческий синдром (включаючи абдомінальне ожиріння, гіпертригліцидемію, низкий рівень холестерину ліпопротеїдів високої густини, інсульнорезистентність, порушення толерантності до глукози, гіперліпінімію).
- Синдром обструктивного апноє.
- Сосудисті захворювання (сонні, периферичні, коронарні артерії).
- Інсульт та сосудиста деменція.
- Прееклампсія.
- Маркери воспалення (С-реактивний білок, інгибитор активатора плазміногена 1, розтворима молекула межклеткової адгезії 1).
- Ендотеліальна дисфункция.
- Оксидативний стрес.
- Пол та раса (жінки в постменопаузі, чорнокожі).
- Демографіческий фактор (урбанизація, вестернізація, імміграція в західні культури).

Многі исследователи вказують, что резкий рост АГ, ожирення, диабет та захворювання почок в популяції за останні 100 років також обумовили значимое

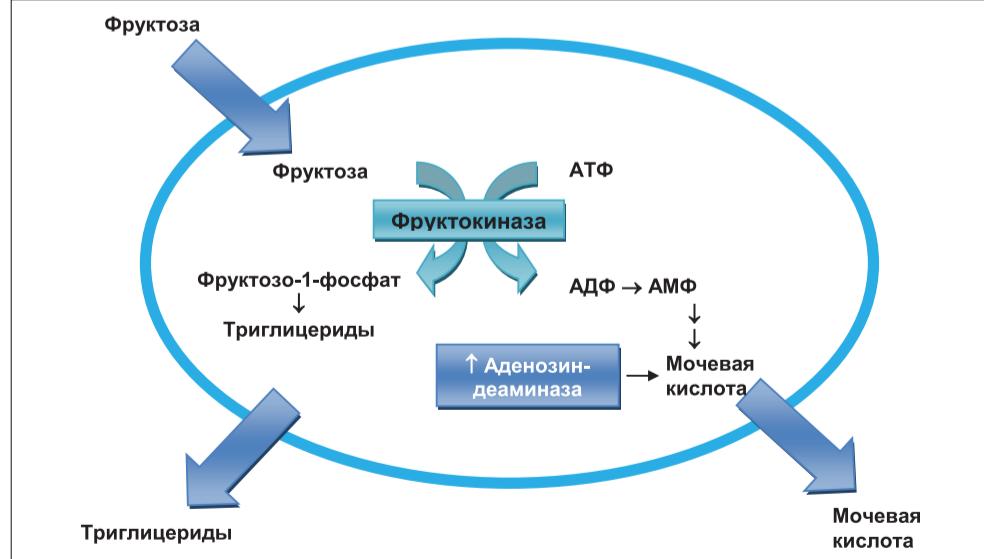


Рис. 2. Влияние клеточного метаболизма фруктозы на уровень мочевой кислоты

Растворима фруктоза захватывается гепатоцитами та адипоцитами з помідою спеціального транспортера – Glut 5. Фруктокіназа фосфорилує фруктозу. В різниці від глукокінази, фруктокіназа не реагує по типу оберненої зв'язки на інгібітор фруктозо-1-фосфата або аденоциндинофосфата (АДФ). Следовательно, достаточно висока концентрація фруктози истощає внутріклеточну АТФ, производящую аденоzinові нуклеотиди, які беруть участь в утилізаційних путях мочової кислоти. Мочевая кислота виходить з клетки з помідою одного з анионних транспортерів.

підвищення концентрації мочової кислоти. Так, середній рівень мочової кислоти у чоловіків поступово зростав від менше 3,5 мг/дл (210 мкмоль/л) в 1920 році до 6,0–6,5 мг/дл (360–390 мкмоль/л) в 1970-ті роки. Жінки мають, як правило, нижчі рівні мочової кислоти, ніж чоловіки, можливо, з-за протекторного та урико-зурічного дії естрогенів.

Чтобы исследовать роль мочевой кислоты в патогенезе какого-либо заболевания, эпидемиологи часто используют многомерный анализ, чтобы оценить, является ли повышенный уровень мочевой кислоты независимым фактором риска сердечно-сосудистых болезней. Используя этот подход, ряд исследований предположили, что мочевая кислота не является независимым от других установленных факторов риска для развития сердечно-сосудистых болезней, особенно гипертонии. Кроме того, для установления патогенетической роли фактора в развитии какого-либо заболевания, должны быть четко установлены явные механизмы такого влияния. Другие исследователи предполагают, что одной из главных функций мочевой кислоты является ее антиоксидантный эффект, который, во всяком случае, делает ее полезной для людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Наконец, повышение уровня мочевой кислоты у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть просто результатом общего присутствия таких факторов, как возрастобусловленное снижение скорости клубочковой фильтрации, гиперинсулинемия, почечная вазоконстрикция или прием диуретиков (все эти факторы снижают почечную экскрецию мочевой кислоты) или же употребление алкоголя, ишемии тканей или окислительного стресса (факторы, способствующие повышенной выработке мочевой кислоты). Таким образом, еще 30 лет назад сформировалось мнение, что мочевая кислота не является независимым и клинически значимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также болезней почек.

Однако несколько событий привели к переоценке роли мочевой кислоты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, в частности АГ. Многочисленные эпидемиологические исследования, экспериментальные работы, клинические наблюдения позволили предположить, что именно мочевая кислота является независимым фактором риска для сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Другие исследователи считают, что гіперурикемія прогнозирует развитие АГ, ожирения, заболеваний почек и диабета. Исследования с использованием животных моделей и клеточных культур определили механизмы, посредством которых мочевая кислота опосредует патологическое влияние на развитие АГ; позднее были сообщены преимущества снижения уровня мочевой кислоты в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.

Последние экспериментальные и клинические данные подтверждают возможность того, что повышенный уровень мочевой кислоты может привести к АГ и повышать риск ее развития (табл.). Многочисленные продольные исследования оценки кардиоваскулярных факторов риска указали на возможную взаимосвязь между сывороточной концентрацией мочевой кислоты и гіpertензією. Еще в 1972 году Israeli Heart Trail при обследовании молодых взрослых людей в вооруженных силах продемонстрировал, что самый высокий тертиль мочевой кислоты ассоциируется с удвоением риска развития случаев гіpertензії в течение 5 лет. В дальнейшем данная взаимосвязь была отмечена у пациентов всех рас и возрастных групп, например у афроамериканцев в исследовании CARDIA, а также у азиатов и жителей Африки. Несколько исследований у детей и подростков также продемонстрировали четкую зависимость уровня мочевой кислоты и риска развития гіpertензії. Многие исследования были проведены в 1980-х и начале 1990-х годов, однако в связи с отсутствием реальных методов влияния

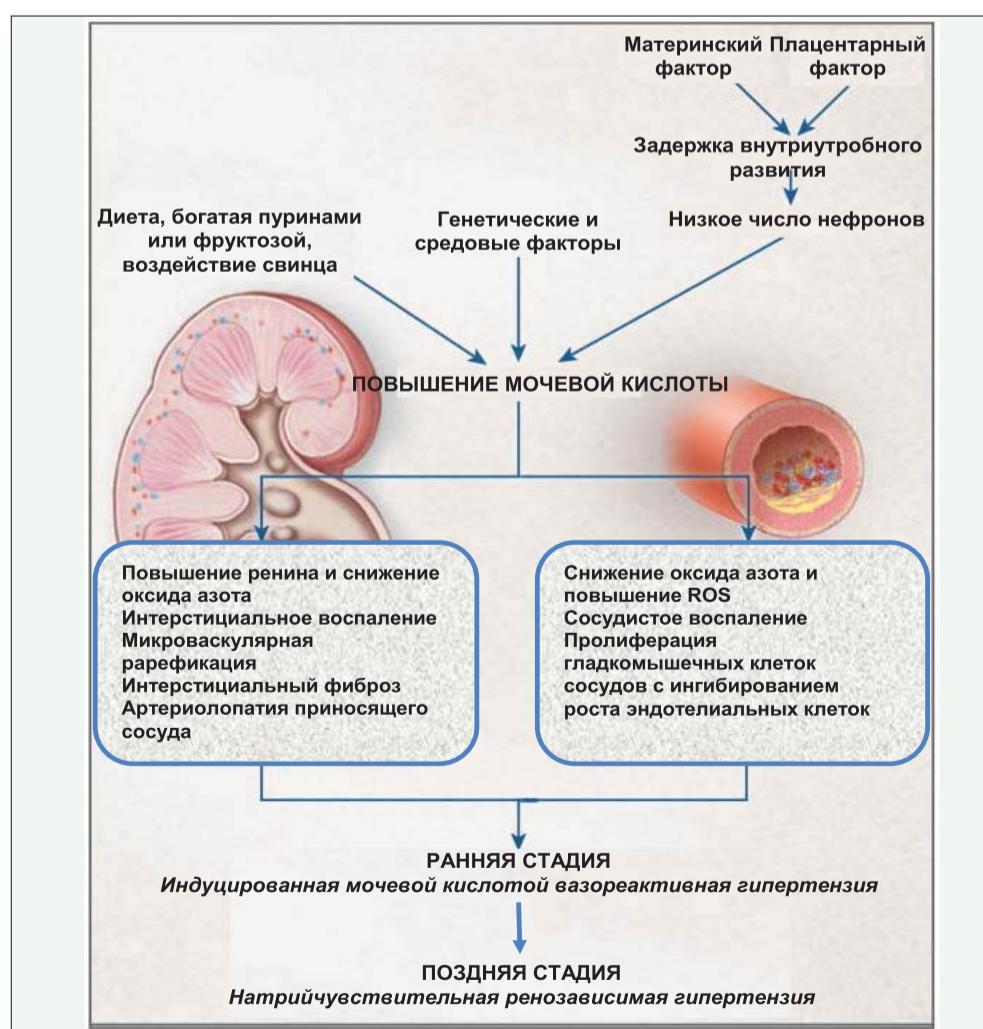


Рис. 3. Предлагаемый механизм развития артериальной гіpertензії при гіперурикемії  
(адаптировано по D.I. Feig та соавт., 2008)

на уровень мочевой кислоты были за- быты. В последние годы возрожден интерес к связи мочевой кислоты и АГ с позиций профилактики сердечно-сосуди- стых заболеваний. Шесть дополнитель- ных продольных исследований были опубликованы в прошлом году; они по- казали, что повышенный уровень моче-вой кислоты является предиктором развития АГ. L.F. Loeffler с соавт. (2012) в National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) установили, что уровень мочевой кислоты более 5,5 мг/дл (328 мкмоль/л – для перевода: мг/дл  $\approx$  59,6 = мкмоль/л) связан с удво- ением риска развития АГ у подростков. X. Bao с соавт. (2013) при анализе дан- ных обследования 11 119 здоровых взрослых китайской национальности установили, что высокие квартили кон- центрации мочевой кислоты в 1,25 раза повышают риск прегипертензии. Соб- ранные вместе, эти данные поддер- живают гипотезу о тесной ассоциации мо- чевой кислоты и АГ, что нашло подтвер- ждение у людей различных этнических групп, рас и антропометрических данных.

**Таблица. Эпидемиологические данные последних 5 лет оценки риска развития гипертензии при условии гиперурикемии**

Первый автор исследований	Год исследования	Пациенты	Риск гипертензии
Jones D.P.	2009	Дети в возрасте 7-18 лет (n=141)	Повышение риска АГ в 2,1 раз во взрослом возрасте
Leite M.L.	2010	1410 мужчин и женщин в Милане (Италия), 2 когорты: средний возраст 42-59 лет и пожилой – 60-74 года	Повышение риска в средней группе, но не у пожилых пациентов
Grayson P.C.	2010	55 607 пациентов, метаанализ 18 проспективных исследований	Повышение риска АГ в 1,4 раз при повышении концентрации мочевой кислоты на каждые 1 мг/дл
Siverstein D.M.	2011	108 детей различных рас, проживающих в Техасе и Вашингтоне, возрастом 6-18 лет	Линейная зависимость между мочевой кислотой и САД у детей на диализе
Jolly S.E.	2012	1078 пациентов – коренного населения Аляски – с хронической болезнью почек (ХБП) II-III стадии	Повышение риска АГ в 1,2 раза (с поправкой на возраст) при гиперурикемии
Loeffler L.F.	2012	6036 пациентов, возраст 11-17 лет	Риск составляет 2,03, если уровень мочевой кислоты >5,5 мг/дл
Bao W.	2013	11 119 здоровых добровольцев без гипертензии	Высокий уровень мочевой кислоты ассоциируется с 1,25-разовым риском гипертензии
Emokpae A.M.	2013	351 пациент с эссенциальной гипертензией, 100 здоровых добровольцев из Нигерии (контроль)	Сывороточный уровень мочевой кислоты коррелирует с САД и ДАД
Turak O.	2013	112 пациентов с гипертензией, 50 нормотензивных добровольцев (контроль)	Высокий уровень мочевой кислоты ассоциируется с non-dipping статусом при амбулаторном мониторировании АД
Viazzi F.	2013	Итальянские дети (n=501), отобранные для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	Мочевая кислота является независимым предиктором высокого АД

Таким образом, многочисленные исследования продемонстрировали, что стойкая гиперурикемия имеет повышенный относительный риск развития гипертензии в течение 5 лет, независимо от других факторов риска. На сегодняшний день существуют следующие доказательства «причастности» мочевой кислоты к развитию АГ.

- Повышенный уровень мочевой кислоты прогнозирует развитие гипертонии.
  - Повышенный уровень мочевой кислоты наблюдается у 25-60% пациентов с нелеченной гипертензией и почти у 90% подростков с эссенциальной гипертензией с недавним дебютом.
  - Повышение уровня мочевой кислоты у грызунов приводит к гипертензии с клиническими, гемодинамическими и гистологическими характеристиками артериальной гипертензии.

Последний факт подтверждает важную биологическую роль мочевой кислоты и ее связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Хотя мочевая кислота имеет влияние на провоспалительные клетки сосудов и адипоциты, она также может функционировать как антиоксидант. Широко обсуждается, что мочевая кислота может иметь разнообразные, еще не полностью расшифрованные эффекты в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Медицинская общественность с нетерпением ждет результатов этих исследований.

- Снижение уровня мочевой кислоты с помощью ингибиторов ксантинооксидазы снижает артериальное давление у подростков с артериальной гипертензией.

Накопленные в течение последнего десятилетия данные значимо поддержали и укрепили гипотезу о повышенном уровне мочевой кислоты, вызывающем вазоконстрикцию и ремоделирование сосудов, что приводит к постепенному снижению функции почек. За последние 1-2 года несколько обсервационных исследований также подтвердили эти взаимосвязи и выдвинули предположение, что наибольшей группой риска являются подростки и лица молодого возраста. Однако, несмотря на объем коррелятивных данных, клинических исследований, демонстрирующих полезность снижения уровня мочевой кислоты для ренопroteкции или снижения АД, их недостаточно для формирования групп риска и каких-либо рекомендаций. Использование ингибиторов ксантиноксидазы или урикузуретиков в сравнении со стандартной антигипертензивной терапией для предупреждения прогрессирования АГ

Міністерство Охорони здоров'я  
Національна академія медичних наук України  
Національна академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

**6–8**  
**листопада**  
**2014 року**

**М. Київ**

бул.  
Дорогожицька, 9

## **ТРЕТИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ КОНГРЕС Інсульт та судинно-мозкові захворювання**

**1–5 листопада**  
Навчальний курс

**Ерготерапія в програмах  
нейрореабілітації.**

Рекомендований для спеціалістів інсультологів та реабілітаційних центрів неврологічних судинних відділень.  
Реєстрація для участі  
в тренінгу до 15 жовтня

**6 листопада**  
Наукова сесія

**Пленарна сесія**  
«Організація надання  
медичної допомоги  
при інсулті: лікування,  
профілактика, реабілітація»  
**Засідання фахових  
клубів:**  
• «Клуб фахівців нейрореабі-  
літації»  
• «Клуб фахівців тромболі-  
зису»

**7 листопада**  
Освітня сесія

**Школи для фахівців:**  
• «Інсульт і атеросклероз»  
• «Інсульт і артеріальна  
гіпертензія»  
• «Інсульт і фібріляція  
передсердь»  
**Спеціалізовані тренінги:**  
• «Шали в інсультології –  
європейський стандарт  
в роботі невролога»  
• «Порушення ковтання  
після інсулту»

**8 листопада**  
Позапрограмна сесія

**Мультидисциплінарний  
тренінг**  
«Відновлення верхньої  
кінкавки у пацієнтів після  
інсулту: багато питань –  
декілька відповідей»  
Генеральний медичний  
партнер заходу  
МЦ «Універсальна клініка  
«Оберіг»  
Реєстрація для участі в сесії  
до 1 жовтня.

Генеральний  
інформаційний  
партнер:

Інформаційний  
партнер:

**Організатор  
конгресу**

Українська Асоціація  
Боротьби з Інсултом

Запрошуємо всіх, хто цікавиться питанням лікування, профілактики та реабілітації  
пацієнтів із судинно-мозковими захворюваннями, прийняти участь у роботі конгресу.  
Інформація для учасників та реєстрація на сайті

**www.uabi.org.ua**

**Конгрес**  
**«Інсульт та судинно-мозкові  
захворювання» проводиться згідно**  
**Реєстрації з'їздів, конгресів,  
симпозіумів, науково-практичних  
конференцій, затвердженого  
МОЗ і НАМН України**

Оргкомітет: office@uabi.org.ua тел./факс +380 (44) 222-78-31  
Гуляєва Марина Віталіївна +380 (67) 465-56-61, mgulyayeva@gmail.com

# КОПЛАВІКС®

таблетки, вкриті оболонкою, клопідогрель 75 мг / ацетилсаліцилова кислота 75 мг

## ОПТИМАЛЬНІ ДОЗИ<sup>1</sup>

Ефективність та встановлений профіль безпеки

## СУЧАСНА ФОРМА ВИПУСКУ<sup>2</sup>

Фіксована комбінація

## ЗРУЧНІСТЬ ЛІКУВАННЯ<sup>3</sup>

Зменшення кількості таблеток

одна таблетка  
дин раз на добу  
дин рік

НОВА ЦІНА  
-25%\*



А тепер й більш доступне лікування для пацієнтів!\*

### Клінічні характеристики<sup>4</sup>.

**Показання.** Профілактика атеротромботичних ускладнень у дорослих, які вже приймають клопідогрель та ацетилсаліцилову кислоту (АСК). Для продовження терапії у випадку: гострого коронарного синдрому без підйому сегмента ST (нестабільна стенокардія або інфаркт міокарда без патологічного зубця Q на ЕКГ), у тому числі у хворих, яким було проведено стентування під час черезшкірного коронарного втручання; гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST у хворих, які отримують медикаментозне лікування, та за можливості проведення тромболізу.

### Протипоказання. Підвищена чутливість до діючих речовин або будь-якої допоміжної речовини.

Тяжка печінкова недостатність. Гостра патологічна кровотеча, така як кровотеча з пептичної виразки або внутрішньочерепний крововилив. Підвищена чутливість до нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), бронхіальна астма, риніт, назальні поліпи. Тяжка ниркова недостатність. III триместр вагітності.

### Побічні реакції. Часті: гематоми, носові кровотечі, шлунково-кишкові кровотечі, діарея, біль у животі,

диспепсія, поява синців, кровотеча в місці проколювання та ін.

\* З 01.04.2014 СІР-ціна постачальника на препарати Плавікс® таблетки, вкриті оболонкою, 75 мг № 14, Плавікс® таблетки, вкриті оболонкою, 75 мг № 28 та Коплавікс® таблетки, вкриті оболонкою, 75 мг/75 мг № 28 знижена на 25%. Пропозиція дійсна з 01.04.2014 по 31.12.2014 на території України. З 1 квітня 2014 року на лікарські засоби введено ставку ПДВ в розмірі 7%.

Роздрібна ціна на вказаний препарат може залежати від націнки конкретної аптечної установи. Деталі на [www.sanofi.ua](http://www.sanofi.ua)

<sup>1</sup> ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054.

<sup>2</sup> Yusuf S. et al. Combination pharmacotherapy to prevent cardiovascular disease: present status and challenges. Eur Heart J. 2014; 35 (6): 353–364.

<sup>3</sup> Pierre Deharo, Jacques Quilici et al. Fixed-dose aspirin–clopidogrel combination enhances compliance to aspirin after acute coronary syndrome. International Journal of Cardiology 172 (2014) e1–e2.

<sup>4</sup> Інформація подана скорочено. Для отримання повної інформації про побічні реакції та особливості використання обов'язково ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Коплавікс®. Р.П. в Україні № UA/11680/01/02. Наказ МОЗ України № 571 від 06.09.2011.

Інформація про лікарський засіб призначена для медичних та фармацевтичних працівників.

# Кардосал® Плюс

Олмесартан + ГХТЗ

**Комбінація олмесартана з гіпотіазидом 20/12,5 демонструє кращий контроль АТ у хворих з помірною та важкою АГ в порівнянні з комбінацією лозартану з гіпотіазидом 50/12,5<sup>1</sup>**

**Більше зниження систолічного артеріального тиску після 8 тижнів терапії олмесартаном з гіпотіазидом (20/25) в порівнянні з ірбесартаном (300/25), валсартаном (160/25) і телмісартаном (80/12,5) у поєднанні з гіпотіазидом (за результатами непрямих порівнянь рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень методом перехресного аналізу і порівняння)<sup>2</sup>**



1. Adapted from LC Rump, Initial combination therapy with olmesartan/hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. Journal of Human Hypertension (2006) 20; 299–301.  
2. Adapted from S Ram, Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers in combination with hydrochlorothiazide: a review of the factorial-design studies. The Journal of Clinical Hypertension 2004; 6 (10): 569-77.

#### ІНФОРМАЦІЯ ПРО ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ.

Склад: діюча речовина: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 12,5 мг або олмесартану медоксомілу 20 мг та гідрохлоротіазиду 25 мг.

Показання: лікування есенціальної гіпертонії. Комбінований препарат Кардосал® плюс призначений для дорослих пацієнтів, у яких застосування одного лише олмесартану медоксомілу не забезпечує зниження артеріального тиску до необхідного рівня.

Протипоказання: алергічна реакція (гіперчутливість) на діючі речовини, на будь-яку з допоміжних речовин або на інші похідні сульфаніламідів (гідрохлоротіазид також є похідним сульфаніламідів). Тяжкі порушення функції нирок (кліренс креатиніну < 30 мл/хв). Стійка гіпокаліємія, гіперкаліємія, гіпонатріємія та клінічно виражена гіперурікемія. Тяжкі порушення функції печінки, холестаз та обструктивні захворювання жовчних шляхів. Другий та третій триimestри вагітності.

Побічні реакції: найчастіше при застосуванні препарату виникають такі побічні реакції, як головний біль (2,9 %), запаморочення (1,9 %), підвищена втомлюваність (1,0 %). За детальної інформацією о побічних реакціях звертайтеся до інструкції № 210 від 15.03.2013.

Виробники. Виробництво «in bulk»: ДАІЧІ САНКІО ЮРОУП ГмбХ. Місцезнаходження. Луіпольдштрасе 1, 85276 Пфаффенхофен, Німеччина.

Пакування, контроль та випуск серій: БЕРЛІН-ХЕМІ АГ. Місцезнаходження. Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Представництво виробників в Україні – Берлін-Хемі АГ

Адреса: Київ, ул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Інформація про рецептурний лікарський засіб для ознайомлення фахівця з охорони здоров'я. За додатковою інформацією звертайтеся до інструкції для медичного застосування препарату від 15.03.2013. Дійсне до 15.03.2018. 004-CardPL-01-2014. Дата 25.04.2014.



По ліцензии Daiichi Sankyo Europe GmbH



BERLIN-CHEMIE  
MENARINI